

Leki moczopędne

Diuretyki — rys historyczny

Bożena Raszeja-Wanic, Maria Wanic-Kossowska

Już starożytni Sumerowie, Babilończycy, Egipcjanie i Grecy zajmowali się poszukiwaniem leku pomocnego w usuwaniu obrzęków i nadmiaru płynu w jamach ciała. Pierwsze pisemne przekazy zamieszczone na tabliczkach klinowych, dotyczące leczenia obrzęków, pochodzą sprzed 4 tysięcy lat z państwa Sumerów, zaliczanego do pierwszych wielkich cywilizacji świata. Z tych wyjątkowych zapisów dowiadujemy się o korzystnym zwiększeniu wydalanego moczu u chorego z obrzękami pod wpływem spożycia naparu z kwiatu gruszy. W starożytnej Grecji, gdzie powstał wiodący w świecie antycznym system medyczny, „ojciec medycyny” Hipokrates (460–377 p.n.e.) wyrażał pogląd, iż podstawową zasadą terapii w przypadku puchliny brzusznej winno być jej usunięcie poprzez podanie leku zwiększającego ilość wydalanego moczu. Na przestrzeni 2 tysięcy lat ziołolecznictwo stanowiło podstawę ówczesnej medycyny, a kolekcjonowanie roślin wraz z określeniem ich właściwości leczniczych zaliczane było do najstarszych ludzkich profesji.

Dwaj badacze świata antycznego — Pliniusz Starszy (23–79) i Pedanios Dioskurides (40–90) — z wykształcenia lekarze i farmaceuci, byli autorami pierwszych, znaczących kompendiów roślin leczniczych, obejmujących opisy wraz ze wskazaniem leczniczymi. Kompendium roślinne „De Materia Medica” autorstwa Dioskuridesa stanowiło szczegółowy opis 600 roślin, z których autor wyodrębnił około 1000 prostych leków. Do roślin mających właściwości moczopędne Dioskurides zaliczał jałowiec, rutę, szalwię, koper i iglicę włoską. W zbiorze tym zamieszczony został również opis cebuli morskiej, która przez kilka kolejnych stuleci stosowana była w różnych chorobach nerek. Kopia greckiego manuskryptu „De Materia Medica” pozostawała uznanym podręcznikiem farmakologii do końca XV wieku i w praktyce medycznej wykorzystywana była prawie do czasów nowożytnych.

We wczesnym średniowieczu wielką postacią w świecie medycznym był Galen (Claudius Galenus) (129–200), Rzymianin pochodzenia greckiego, z wykształcenia lekarz i botanik. Był on twórcą receptury wieloskładnikowego „teriaku” — leku o uniwersalnym zastosowaniu. Wiara w skuteczność „teriaku”, stosowanego między innymi jako lek diuretyczny w zespołach obrzękowych, przetrwała okres średniowiecza i renesansu. Mimo miazdzącej krytyki Williama Heberdena (1710–1801) „teriak” zajmował trwale miejsce we francuskiej, niemieckiej i hiszpańskiej farmakopeach, aż do początku XIX stulecia.

Jako pierwszy w swym herbarzu naparstnicę zamieścił Leonart Fuks (1507–1566), nadając jej nazwę *digitalis* — czyli *finger* (palec), w nawiązaniu do smukłego kształtu rośliny. Naparstnica uznana została początkowo jako emetyk i lek przeczyszczający z zaznaczeniem, że może być przydatna w puchlinie brzusznej. W 1785 roku ukazała się publikacja brytyjskiego lekarza Williama Witheringa (1741–1799) pt. „Account of the Foxglove”, oparta na 10-letniej obserwacji 164 chorych z obrzękami i puchliną brzuszną, leczonych naparem z suchych liści naparstnicy. Withering w swojej pracy wykazał, że pod wpływem naparstnicy zwiększa się ilość wydalanego moczu, dzięki czemu zmniejszają się obrzęki. Na podstawie tego przełomowego spostrzeżenia Withering określił naparstnicę mianem efektywnego, silnego diuretyku. Stan ówczesnej wiedzy nie pozwalał jednak na wyjaśnienie obserwowanego zjawiska. Dopiero po upływie 200 lat, gdy w miarę postępu kardiologii udowodniono inotropowe dodatnie działanie glikozydów naparstnicy, efekt diuretyczny wykazany przez Witheringa doczekał się wyjaśnienia.

Znaczącą rolę w rozwoju XVIII-wiecznego ziołolecznictwa w Europie odegrał wiedeńczyk Joseph Jacob Plenck (1735–1807) — chirurg, położnik, dermatolog i botanik. W swoim wiodącym dziele „Icones Plantarum Medicinalium”, napisanym po łacinie i w języku nie-

mieckim, dedykowanym cesarzowi Austrii Józefowi II, Plenck na podstawie systematyki Linneusza uszeregował alfabetycznie 758 roślin i wyodrębnił z nich 111 o właściwościach moczopędnych. Spośród nich 29 było opisanych w herbarzu starożytnych Greków — Pliniusza Starszego i Dioskardesa. Szczególną uwagę poświęcił Plenck roślinnym lekom moczopędnym, stając się uznanym prekursorem nowoczesnej diuretykoterapii. Stosowanie leków diuretycznych zalecał Plenck w zespołach obrzękowych, wodobrzuszu o różnej etiologii, przypadkach płynu w jamie opłucnej, w kamicy nerkowej, w zapaleniu nerek, w zapaleniu pęcherza moczowego i cewki moczowej, w nietrzymaniu i zatrzymaniu moczu. Preferowanym przez Plencka lekiem była popularna w owym czasie cebula morska, stosowana w bliżej nieokreślonych chorobach nerek i chorobach płuc. Farmakologiczne efekty większości roślin z herbarza Plencka nie zostały dotąd zbadane, jak również nie został określony ich skład chemiczny. Podkreślić należy, że rzeczywisty efekt diuretyczny wykazywały jedynie flawonoidy i rutyna.

Mimo rozwoju ziołolecznictwa, jaki dokonał się w XVIII stuleciu, efektywność terapii w zespołach obrzękowych okazała się mało skuteczna. Wysiłek leczniczy dotyczący chorych z obrzękami w przebiegu niewydolności krążenia, z zespołem nerczycowym czy z marskością wątroby skupiał się na mało owocnych próbach eliminacji nadmiaru płynu za pomocą środków przeczyszczających, środków wzmagających potliwość w postaci gorących kąpeli powietrznych, upustów krwi, przystawiania pijawek lub drenażu obrzęków. Z leków farmakologicznych stosowane były preparaty ksantynowe dające krótkotrwały efekt moczopędny (teofilina, kofeina, teobromina), sole potasu oraz środki zakwaszające; podjęto pierwsze próby wprowadzenia do kliniki napatrniczy.

Znaczące miejsce w rozwoju diuretykoterapii zajęły preparaty rtęciowe, znane już w starożytności jako leki przeciwwymiotne, przeczyszczające i antyseptyczne. Właściwości diuretyczne rtęci wykazał Paracelsus (1493–1541), który do terapii obrzęków wprowadził nieorganiczne związki rtęci (calomel). Jednak objawy uboczne w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych uniemożliwiały ich stosowanie. Dokonana w XIX wieku synteza organicznych związków rtęci pozwoliła na skuteczne leczenie kiły. Przypadkowa obserwacja kliniczna, przeprowadzona w 1919 roku przez studenta medycyny Alfreda Vogla (1902–1966), który spostrzegł zwiększoną diurezę u chorego z zastoinową niewydolnością krążenia pod wpływem leku rtęciowego podanego z powodu kiły, zapoczątkowała rozwój intensywnych badań nad efektywnością rtęciowych leków moczopędnych. Mimo ograniczeń, jakie wiązały się ze stosowaniem

organicznych preparatów rtęciowych (wyłącznie parenteralna forma podania leku, alkalozja hipochloremiczna, działanie nefrotoksyczne), stanowiły one przez 40 lat, do momentu wprowadzenia doustnych leków tiazydowych, jedyny, efektywny lek moczopędny w klinice zespołów obrzękowych. W czasach współczesnych leki rtęciowe, wyparte całkowicie przez nowoczesne doustne leki moczopędne, mają już tylko znaczenie historyczne.

Dalszy postęp diuretykoterapii wiązał się z poznaniem znaczenia chlorku sodu w mechanizmie powstawania obrzęków, roli nerek w gospodarce wodno-elektrolitowej, zjawisk wchłaniania zwrotnego i wydzielania jonów w nefronie.

Już starożytni lekarze greccy wiedzieli, że nadmierne spożycie soli powoduje zwiększenie obrzęków i zmniejszone wydalanie moczu. W latach 50. XIX stulecia osobisty lekarz cara Aleksandra III — Filip Karrell — wprowadził do praktyki dietę mleczną, pod wpływem której u chorych z niewydolnością krążenia zmniejszały się obrzęki. Dietę Karrella stosowano przez 40 lat, zanim udowodniono, że korzystny efekt terapeutyczny wynikał z niskiej ilości spożytego sodu. Rola soli w patologii stanów obrzękowych znalazła kolejne potwierdzenie w publikacji Ambarda i Baugarda z 1904 roku, w której wykazano, że „odbarczanie solne” obniża ciśnienie tętnicze w chorobie Brighta oraz zmniejsza obrzęki u chorych z niewydolnością krążenia. Do powyższych spostrzeżeń nawiązał Kempner, który w 1940 roku wprowadził małosolną i bezbiałkową dietę ryżową, uzyskując przemijający spadek ciśnienia tętniczego oraz wzrost diurezy. Korzystne efekty zarówno pod wpływem diety Karrella, jak i diety Kempnera były jednak krótkotrwałe, a drastyczne ograniczenie soli w diecie okazało się uciążliwe i przez chorych źle tolerowane. Potwierdzeniem związku pomiędzy restrykcją soli w diecie a zmniejszeniem się obrzęków stanowiło podstawę do wprowadzenia w latach 40. XX wieku rezyn, czyli wymienników jonowych. Przydatność tych preparatów była jednak ograniczona i w krótkim czasie rezyne ustąpiły miejsca nowym doustnym lekom moczopędnym.

W trakcie pierwszych prób stosowania przeciwbakteryjnego sulfonamidu w 1937 roku Southorth zauważył wystąpienie kwasicy metabolicznej, poprzedzonej zwiększoną diurezą dwuwęglanową. Efekt ten, związany z zahamowaniem przez sulfonamidy anhidrazy węglanowej obecnej w obrębie kanalikula proksymalnego, zapoczątkował prace nad syntezą acetazolamidu (Diamox), wprowadzonego do kliniki w 1954 roku. Acetazolamid był pierwszym doustnym diuretykiem, stosowanym przede wszystkim w przewlekłej niewydolności krążenia. Jego działanie było jednak słabe i krótkotrwałe, wiązało się z rozwojem niekorzystnego zaburzenia pod po-

stacją kwasicy metabolicznej. Podkreślenia wymaga fakt, że acetazolamid odegrał ważną rolę w pracach badawczych nad mechanizmami transportu jonów w warunkach indukowanej diurezy. W chwili obecnej acetazolamid całkowicie zastąpiono lekami o wyższej sile moczopędnej, a jego zastosowanie ogranicza się jedynie do przypadków jaskry i niektórych przypadków padaczki.

Punktem zwrotnym w historii diuretykoterapii był rok 1955, w którym Novello i Sprague dokonali syntezy chlorotiazidu. Wprowadzenie do terapii leków tiazydowych (chlorotiazidu w 1957 r., a następnie hydrochlorotiazidu w 1959 r.) zapoczątkowało erę efektywnych doustnych diuretyków, których działanie charakteryzuje się zwiększonym wydalaniem chlorku sodu.

Wspomniane lata 50. stały się również przełomem w terapii nadciśnienia tętniczego. W 1958 roku Freis przedstawił pierwsze wyniki terapii chlorotiazylem. Początkowo chlorotiazyd i hydrochlorotiazyd uznawane były za leki wspomagające preparaty sympaty-

kolityczne, ale w ciągu zaledwie kilku lat, na podstawie dużych, kontrolowanych badań klinicznych zajęły one znaczące miejsce wśród leków hipotensyjnych. Mimo że wiodąca rola tiazydów zmieniała się i była okresowo kwestionowana, wyniki badania (ALLHAT opublikowane w 2002 r.) umocniły pozycję tiazydów, uznając je za podstawową i niezastąpioną grupę leków hipotensyjnych.

W kolejnych latach dynamiczny rozwój badań z zakresu fizjologii nerek, gospodarki sodem, mechanizmów transportowych doprowadził do syntezy silnie działających diuretyków, czyli diuretyków pętlowych — furosemidu (1959 r.) i prawie jednocześnie kwasu etakrynowego — mających istotne znaczenie w wielu stanach chorobowych, przede wszystkim w nefrologii.

Zaburzenia gospodarki potasowej w przebiegu stosowania tiazydów, jak i diuretyków pętlowych stworzyły pilną potrzebę wprowadzenia leku kaliuretycznego, czego wyrazem była synteza spironolaktonu (1961 r.) i triamterenu (1964 r.).

Leki moczopędne — budowa i właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne

Rafał Donderski, Magdalena Grajewska, Jacek Maniutius

Uwzględniając różnice w budowie chemicznej oraz odmienne mechanizmy działania na poziomie nefronu czy też różny profil działań niepożądanych, leki moczopędne można podzielić na 5 podstawowych grup. Przedstawiono je w tabeli I.

Tiazidy

Tiazidy mają budowę sulfonamidową i są pochodnymi benzotiazydyny. Należy do nich stosowany od wielu lat hydrochlorotiazyd charakteryzujący się łagodnym efektem hipotensyjnym oraz umiarkowa-

nym efektem sodopędnym, słabszym w porównaniu z diuretykami pętlowymi. Podstawowe wskazania do stosowania tiazydów obejmują: zastoinową niewydolność serca z towarzyszącymi objawami retencji płynów, nadciśnienie tętnicze samoistne o charakterze łagodnym bądź umiarkowanym, przewlekłą chorobę nerek (przy czym należy pamiętać, że przy przesączaniu kłębuszkowym [GFR, *glomerular filtration rate*] < 30 ml/min diuretyki tiazydowe nie wywołują efektu moczopędnego), a także zdekompensowaną marskość wątroby przebiegającą z wodobrzuszem i obrzękami, w której tiazidy (bądź diuretyki pętlowe) stosuje się w skojarzeniu z diuretykami oszczędzającymi potas.

Tabela I. Podstawowe grupy leków moczopędnych

Tiazidy	Diuretyki tiazydopodobne	Diuretyki pętlowe	Diuretyki oszczędzające potas	Diuretyki o innych mechanizmach działania
Hydrochlorotiazyd	Indapamid	Furosemid	Spironolakton	Mannitol
Chlorotiazyd	Chlortalidon	Torasemid	Eplerenon	Acetazolamid
Politiazyd	Klopamid	Bumetamid	Amilorid	
Hydroflumetiazyd	Metolazon	Kwas etakrynowy	Triamteren	
Bendroflumetiazyd				
Trichlormetiazyd				

Tiazydy dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego. Działanie moczopędne tiazydów ujawnia się już po godzinie od ich podania, szczyt działania występuje zwykle po 4–6 godzinach i utrzymuje się ono przez 6–72 godzin, w zależności od rodzaju zastosowanego preparatu. Działanie hipotensyjne rozwija się wolniej i pełny pożądany efekt hipotensyjny może wystąpić nawet po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia [1]. Wspomniany najczęściej stosowany hydrochlorotiazyd podaje się w jednej dawce dobowej wynoszącej 12,5 mg/dobę.

Tiazydy podlegają aktywnemu wydzielaniu w cewkach bliższych. W przypadku hydrochlorotiazydu nerkowe wydzielanie niezmienionej formy leku wynosi ponad 95% [2].

Ograniczona skuteczność terapeutyczna tiazydów dotyczy chorych z upośledzoną funkcją nerek (GFR < 30 ml/min) i może się również wiązać z zaburzonym wchłanianiem leku w przewodzie pokarmowym, zmniejszeniem się ilości leku docierającego do światła cewek nerkowych. Zmniejszenie siły działania tiazydów może wynikać także z równoczesnego stosowania przez chorych niesteroidowych leków przeciwpalniczych. Natomiast zwiększenie ich siły działania tiazydów jest możliwe w przypadku zastosowania terapii skojarzonej z jednoczesnym podaniem na przykład diuretyku pętlowego [3, 4].

Diuretyki tiazydopodobne

Przedstawicielem tej grupy jest indapamid, charakteryzujący się zarówno działaniem moczopędnym, jak i bezpośrednim efektem naczyniorozszerzającym, prowadzącym do zmniejszenia oporu obwodowego. Z uwagi na słabe działanie moczopędne lek stosowany jest głównie w celach hipotensyjnych w nadciśnieniu tętniczym samoistnym łagodnym lub umiarkowanym — zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. Ze względu na brak niekorzystnego wpływu na gospodarkę lipidową i węglowodanową jest on szczególnie zalecany u chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z cukrzycą, mikroalbuminurią oraz dyslipidemią. Lek charakteryzuje się długotrwałym efektem hipotensyjnym, trwającym ponad 24 godziny (efekt ten trwa do 32 godzin od przyjęcia ostatniej dawki). Dotyczy to postaci o powolnym uwalnianiu — indapamidu SR — zawierającej 1,5 mg substancji czynnej. Lek stosowany jest raz na dobę, co ułatwia współpracę z chorym. Indapamid jest korzystny u chorych w podeszłym wieku z izolowanym nadciśnieniem skurczowym oraz u chorych na cukrzycę, u których wykazano, iż lek ten zmniejsza mikroalbuminurię [5].

Do grupy tej zalicza się również chlortalidon, charakteryzujący się silnym działaniem moczopędnym oraz wynoszącym około 72 godzin okresem półtrwania, co pozwala na jego dawkowanie co 2., a nawet 3. dzień, a także klopamid.

Diuretyki pętlowe

Diuretyki pętlowe wykazują wyższą aktywność moczopędną w porównaniu z diuretykami tiazydowymi. Leki z tej grupy należą do najsilniejszych i najszybciej działających leków moczopędnych. Główni przedstawiciele tej grupy to furosemid oraz torasemid. Furosemid jest pochodną kwasu sulfamylbenzoowego. Charakteryzuje się bardzo silnym działaniem moczopędnym. Punkt uchwytu furosemidu znajduje się na poziomie grubościennego odcinka pętli Henlego. Mechanizm działania polega na zmniejszeniu resorpcji zwrotnej jonów chlorkowych w ramieniu grubościennym pętli Henlego, co prowadzi do upośledzenia wchłaniania zwrotnego sodu, potęgując w ten sposób nasilone działanie diuretyczne. Warto wspomnieć o istotnych działaniach pozanerkowych furosemidu, między innymi poprzez wzrost pojemności żylną uzyskuje się poprawę kliniczną przed wystąpieniem efektu diuretycznego. Efekt ten obserwuje się w trakcie leczenia obrzęku płuc. Furosemid wiąże się w około 98% z białkami osocza. Po podaniu doustnym w dawce 40–120 mg/d. lub dożylnym w dawce 20–60 mg/d. działanie leku trwa około 6–8 godzin — rozpoczyna się już po 20–30 minutach, maksimum działania osiągając po 2 godzinach [6]. Furosemid podawany dożylnie znalazł również zastosowanie w leczeniu stanów nagłych, takich jak ostra niewydolność lewokomorowa czy też przełom nadciśnieniowy. Jest to także lek z wyboru w terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów z towarzyszącą przewlekłą chorobą nerek, przy czym należy pamiętać o zastosowaniu w tych przypadkach większych dawek leku. W przypadku stosowania leku doustnie wynosi ona z reguły 80–200 mg na dobę w porównaniu z dawką 40–80 mg u chorych z nadciśnieniem tętniczym, ale bez upośledzonej funkcji nerek.

Coraz powszechniej stosowany jest torasemid. Jest to anilinopirydynowa pochodna sulfonylomocznika. Punktem uchwytu torasemidu jest odcinek grubościenny ramienia wstępującego pętli Henlego. Lek posiada także zdolność znoszenia działania aldosteronu, przez co powoduje mniejszą utratę potasu w porównaniu z furosemidem. Siła działania moczopędnego

pednego torasemidu jest czterokrotnie wyższa niż furosemidu. Efekt moczopędny występuje już po podaniu jednorazowo 20 mg drogą dożylną oraz 10–20 mg drogą doustną. Działanie moczopędne torasemidu utrzymuje się 6–12 godzin, przy czym szczyt działania rozpoczyna się po godzinie. Lek metabolizowany jest głównie w wątrobie do nieczynnych pochodnych, a w 25% jest wydalany w formie niezmienionej przez nerki. Wskazania do stosowania torasemidu są podobne jak w przypadku innych diuretyków pętlowych [7]. Na zakończenie warto wspomnieć o nefrotoksyczności diuretyków pętlowych. Ryzyko to zwiększa się przy jednoczesnym stosowaniu diuretyków z cefalosporynami I i II generacji lub aminoglikozydami.

Diuretyki oszczędzające potas

Efekt diuretyczny tych leków jest niewielki. Miejscami ich działania są cewka dalsza i zbiorcza, w której reabsorbowane jest około 2–3% ładunku sodu w zamian za jego wymianę na potas lub jon wodorowy. Znanym od wielu lat antagonistą aldosteronu jest **spironolakton**, stosowany najczęściej w dawce 50–150 mg/d. (podaż drogą doustną). Lek dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Działanie moczopędne wykazuje po 12 godzinach, pełny efekt terapeutyczny rozwija się powoli — po kilku, kilkunastu dniach. Lek stosuje się w stanach hiperaldosteronizmu pierwotnego i wtórnego towarzyszącego głównie niewydolności serca, marskości wątroby, a także w zespole nerczycowym. W tych ostatnich przypadkach lek stosuje się często w terapii skojarzonej z tiazydami i diuretykami pętlowymi w celu zmniejszenia obręzków występujących w tych stanach [8].

Mechanizm działania leków moczopędnych

Beata Sulikowska, Małgorzata Czysz, Jacek Manitius

Działanie wszystkich leków moczopędnych przydatnych w praktyce lekarskiej opiera się na procesie hamowania reabsorpcji jonów Na^+ w cewkach, powodując zmniejszenie wchłaniania zwrotnego wody. Zmniejszenie reabsorpcji jonów sodowych w nefronie wywołuje zatem zwiększone wydalanie tego jonu i wody z moczem. Poszczególne grupy leków moczopędnych różnią się od siebie punktem

Należy pamiętać o zachowaniu szczególnej ostrożności w przypadku stosowania spironolaktonu u chorych przyjmujących jednocześnie inhibitory konwertazy angiotensyny bądź antagonistów receptora dla angiotensyny II czy też β -adrenolityki. U tych chorych wzrasta ryzyko groźnej dla życia hiperkalemii polekowej. Jest ono szczególnie duże u chorych z cukrzycą i współistniejącym hipoaldosteronizmem hiporeninowym. Spironolakton wywiera korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, powodując zmniejszenie włókienia mięśnia sercowego, hamuje on również progresję przewlekłej choroby nerek. Do grupy tej należy także **eplerenon**, będący bardziej selektywnym w porównaniu ze spironolaktonem antagonistą receptora mineralokortykoidowego. Jest on szczególnie polecany u chorych z nadciśnieniem tętniczym po przebytych zawałach serca. Lek jest zalecany w dawce 50–200 mg/d. podawanej raz dziennie [9].

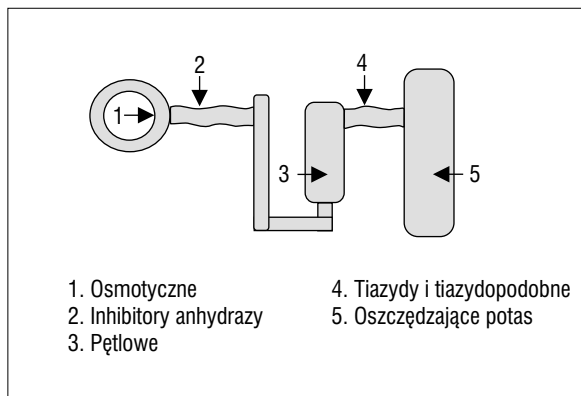
Diuretyki osmotyczne

Leki te nie mają znaczenia w terapii hipotensyjnej. Przedstawicielem tej grupy jest będący polisacharydem **mannitol**, stosowany głównie w neurologii i neurochirurgii w leczeniu obrzęku mózgu. Należy pamiętać, iż stosowanie tego typu leków u chorych niewydolnością serca może spowodować zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej i obrzęk płuc.

Inhibitory anhidrazy węglanowej

Leki te mają budowę sulfonamidową i stosowane są do hamowania pozanerkowego anhidazy węglanowej. Ich przedstawicielem jest **acetazolamid**, stosowany głównie w leczeniu jaskry. Zmniejsza on produkcję cieczy wodnistej i obniża ciśnienie śródgałkowe.

uchwyty w nefronie, czyli miejscem hamowania reabsorpcji jonów sodowych, na przykład diuretyki pętlowe mają miejsce uchwytu w grubościennej części pętli Henlego, a leki tiazydowe działają w cewce dystalnej (ryc. 1). Stosując leki moczopędne o dwóch różnych punktach uchwytu, uzyskuje się zwiększenie siły działania moczopędnego. Pozwala to dodatkowo osiągnąć pożądaną efekt natriuretycz-

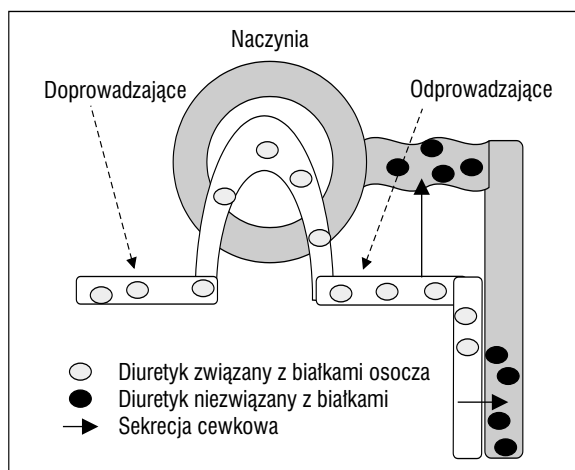


Rycina 1. Miejsca działania diuretyków w nefronie

ny przy stosowaniu mniejszych dawek dwóch diuretyków niż w monoterapii, a tym samym powoduje zmniejszenie ryzyka działań niepożądanych tych leków.

Leki moczopędne (z wyjątkiem spironolaktonu i eplerenonu) działają od strony światła cewki. Zatem efekt natriuretyczny tych leków zależy od ich stężenia w płynie cewkowym. Diuretyki wiążą się z białkami osocza i wraz z nimi docierają do naczyń okołocewkowych (ryc. 2). Pewna niewielka ilość dostaje się też do płynu cewkowego drogą filtracji kłębuszkowej. Natomiast na poziomie cewki proksymalnej odbywa się ich sekrecja do światła cewek nerkowych przy udziale Na-K-ATP-azy oraz układów transportujących. Obecnie wyróżnia się dwa zasadnicze układy transportujące — dla anionów organicznych i kationów organicznych. Przez układ transportujący aniony organiczne przenoszone są następujące leki: furosemid, kwas etakrynowy, tiazdy. Za pomocą tego układu transportowane są też inne związki, to znaczy kwas moczowy, cefalosporyny, środki kontrastowe, salicylany. Za pośrednictwem drugiego układu dla kationów organicznych transportowany jest tiamteren i amilorid, ale również morfina czy chinina. Zatem stosowanie leków oraz równocześnie substancji organicznych korzystających z tych samych układów transportowych może osłabiać działanie leków moczopędnych.

U chorych z upośledzoną filtracją kłębuszkową (GFR, *glomerular filtration rate*) ilość leku, jaka dociera do naczyń okołocewkowych, jest mniejsza niż u pacjentów z prawidłową GFR. Dodatkowym czynnikiem ograniczającym sekrecję cewkową leków mogą być gromadzące się związki organiczne, konkurujące z diuretykami o dostęp do układu transportującego. Zatem aby w przypadku upośledzenia GFR uzyskać odpowiedni efekt działania leku moczopędnego, należy zwiększyć jego dawkę. Trzeba jednak pamiętać, że na przykład furosemid



Rycina 2. Transport diuretyku do wnętrza nefronu

jest metabolizowany do nieaktywnych postaci właśnie w komórkach cewek nerkowych. Zatem w przewlekłej chorobie nerek do światła cewek dociera mniejsza ilość tego leku, ale i proces jego eliminacji jest wydłużony. Wiąże się to z zagrożeniem toksycznego wpływu furosemidu i zwiększonym ryzykiem powikłań. W przypadku leków metabolizowanych w wątrobie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych się zmniejsza.

Jak wspomniano wcześniej, diuretyki w większości wiążą się z białkami osocza i wraz z nimi docierają do naczyń okołocewkowych. Zatem hipalbuminemia będzie modyfikowała działanie leków moczopędnych. Sekrecja cewkowa furosemidu zachodzi w obrębie segmentów S_1 i S_2 w cewce proksymalnej. Segment S_1 odpowiedzialny jest za metabolizowanie leku do formy nieaktywnej, natomiast proces sekrecji cewkowej, odbywający się we fragmencie S_2 , zależy od stężenia albumin. W stanach chorobowych przebiegających z hipalbuminemią zmniejsza się transport do wnętrza segmentu S_2 kosztem segmentu S_1 i klinicznie objawia się to spadkiem efektu diuretycznego.

Diuretyki pętlowe

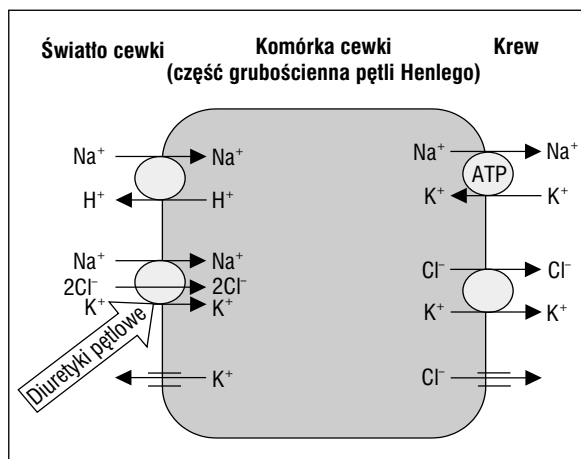
Nazwa tych leków, mimo różnic w budowie chemicznej w poszczególnych grupach, pochodzi od miejsca ich głównego działania w nefronie — w części grubościennego ramienia wstępującego pętli Henlego. Drugą cechą charakterystyczną jest też największa siła działania tej grupy wśród leków moczopędnych, wyrażająca się 25–35-procentowym wzrostem ilości sodu wydalanego z moczem w stosunku do ilości sodu filtrowanego w kłębuszkach nerkowych. Do leków tej grupy należą: diuretyki rtęciowe (obecnie wycofane już z praktyki klinicznej), pochodne

kwasu fenoksyoctowego (np. kwas etakrynowy) oraz pochodne kwasu sulfamylbenzoesowego (furosemid, torasemid, bumetanid).

Mechanizm działania tych leków polega na blokowaniu kotransportera $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, znajdującego się w błonie luminalnej grubościennej części ramienia wstępującego pętli Henlego, powodując zahamowanie czynnej reabsorpcji jonów Cl^- w tym odcinku nefronu. Ponieważ transport jonów Na^+ i Cl^- jest w tym miejscu nefronu ze sobą sprzężony, zahamowanie reabsorpcji jonów chloru pociąga za sobą zmniejszenie wchłaniania jonów sodu oraz wtórnie wody (ryc. 3). Oprócz głównego miejsca działania w grubościennej części nefronu, powyższe leki zmniejszają reabsorpcję jonów sodu w cewkach proksymalnych. Ten efekt widoczny jest zwłaszcza przy stosowaniu większych dawek pochodnych kwasu sulfamylowego (np. furosemidu).

W wyniku zahamowania reabsorpcji jonów Na^+ i Cl^- , do cewek dalszych krętych i zbiorczych dociera duża ilość płynu cewkowego, zawierającego znaczne ilości jonów Na^+ , co powoduje zwiększenie wymiany tych jonów na jony K^+ i jony H^+ . Wskutek tego wzrastają kaliureza oraz wydalanie jonów H^+ , co może doprowadzić do hipokaliemii. Natomiast przy dużym wydalaniu jonów H^+ istnieje groźba wystąpienia zasadowicy metabolicznej. To ostatnie zjawisko odnotowuje się dość rzadko, jednak trzeba pamiętać, iż hipokaliemia może te zaburzenia nasilać.

Silnie działające diuretyki pętlowe powodują również zahamowanie wchłaniania zwrotnego jonów Ca^{2+} i Mg^{2+} i zwiększone wydalanie tych jonów z moczem. Należy zatem pamiętać, że diuretyki pętlowe mogą doprowadzić do wystąpienia hipomagnezdemii. Analizując wpływ tych leków na gospodarkę jonami wapnia, działanie ich jest mniejsze w stanach normokalcemii, natomiast w stanach hiperkalcemii można uzyskać obniżenie stężenia tego jonu w osoczu.



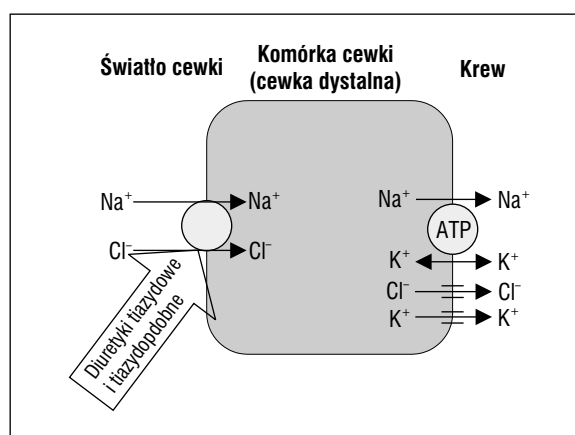
Rycina 3. Mechanizm działania diuretyków pętlowych

Diuretyki pętlowe wywołują czasami także swoje działania pozanerkowe. Mogą zmniejszać napięcie ścian naczyń krwionośnych i zwiększać pojemność zbiornika żylnego. Efekt ten jest widoczny w leczeniu obrzęku płuc, którego objawy kliniczne mogą ustępować jeszcze przed pojawieniem się działania moczopędnego diuretyków pętlowych. Stosowane w dużych dawkach mogą też wykazywać działanie ototoksyczne, szczególnie skojarzone z innymi lekami.

Tiazydy i leki tiazydopodobne

W budowie tiazydów i leków tiazydopodobnych zawarty jest trzon z pierścienia benzenowego z grupą sulfamylową, odpowiedzialny za ich działanie moczopędne. W lekach zaliczanych do tiazydów wbudowany on jest w cząstkę benzotiazyny, natomiast w lekach tiazydopodobnych — w inne cząstki. Jednak miejsce i mechanizm działania są podobne. Natomiast odmienna budowa chemiczna nadaje im różną zdolność do wiązania się z białkami i rozpuszczalność. Lepsza rozpuszczalność w lipidach i łatwiejsze wiązanie się z białkami daje szansę na dłuższe działanie moczopędne. Leki tiazydowe i leki tiazydopodobne hamują działanie tiazydowrażliwego kotransportera Na/Cl , zlokalizowanego w cewce dystalnej, co powoduje natriurezę i utratę jonów Cl^- z moczem (ryc. 4). Siła działania tych leków zależna jest od filtracji kłębuszkowej i znacznie spada przy GFR poniżej 30 ml/min. Wówczas wielkość ładunku sodowego docierającego do miejsca działania tiazydów jest mniejsza, powodując spadek efektu sodopędnego.

Maksymalny efekt działania moczopędnego tej grupy wyraża się wzrostem o 5–10% ilości wydalanego z moczem sodu w stosunku do ilości sodu filtrowanego w kłębuszkach nerkowych. Wszystkie moczopędne leki tiazydowe i tiazydopodobne wykazują taki sam efekt diu-



Rycina 4. Mechanizm działania leków tiazydowych i tiazydopodobnych

retyczny, jeśli są podawane w dawkach wywołujących maksymalną diurezę. Zatem brak efektu moczopędnego po zastosowaniu odpowiedniej dawki jednego leku z tej grupy wskazuje, że inny przedstawiciel tej samej grupy nie wywoła dodatkowego efektu moczopędnego.

Diuretyki z tej grupy charakteryzują się odmiennym wpływem na jony Ca^{2+} niż inne grupy leków moczopędnych. Powodują one zwiększoną reabsorpcję cewkową jonów wapnia, co prowadzi do zmniejszenia ich wydalania z moczem, a niekiedy nawet do hiperkalcemii. Podobnie działanie wykazują w stosunku do wydalania kwasu moczowego, co może doprowadzić do podwyższenia stężenia kwasu moczowego w organizmie. Natomiast w stosunku do jonów Mg^{2+} wykazują działanie odwrotne. Zmniejszając reabsorpcję cewkową jonów magnezu, zwiększają ich wydalanie z moczem i wzrasta ryzyko pojawienia się hipomagnezemii.

U części chorych stosowanie leków ciężardowych i ciężardopodobnych może ujawnić ich działanie diabetogenne pod postacią nieprawidłowej glikemii na czczo bądź nieprawidłowej krzywej obciążenia glukozą.

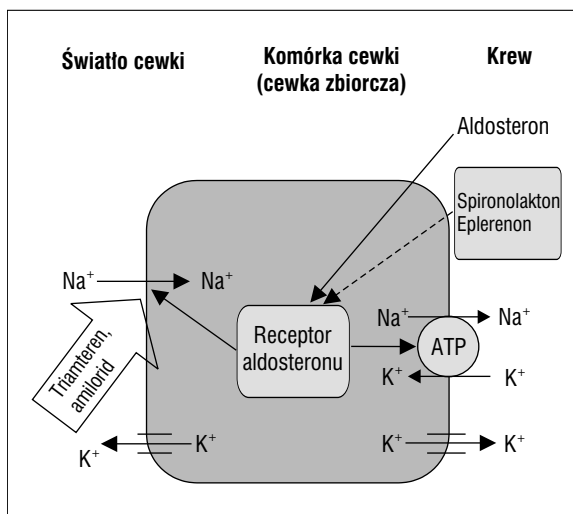
Leki oszczędzające potas

Amilorid i triamteren to leki blokujące kanały sodowe od strony cewek zbiorczych. Mechanizm działania obydwu leków jest prawdopodobnie taki sam i polega na hamowaniu wymiany jonów Na^+ na jony K^+ i H^+ w dystalnym odcinku nefronu (ryc. 5). Amilorid zmniejsza przepuszczalność dla jonów Na^+ w końcowym odcinku cewek dalszych oraz w początkowej części cewek zbiorczych, uniemożliwia docieranie tych jonów do miejsca ich czynnej reabsorpcji. Zarówno amilorid, jak i triamteren powodują zwiększenie natriurezy i diurezy, a zmniejszają wydalanie K^+ i H^+ . Działanie natriuretyczne tej grupy leków wynosi około 2% w stosunku do ilości sodu filtrowanego w kłębuszkach nerkowych.

Antagoniści receptora aldosteronu to leki działające z opóźnieniem (48–96 godzin do kilkunastu dni od ich podania), wynikającym z potrzebnego czasu do zahamowania działania receptora aldosteronu. W dystalnym odcinku nefronu hamują zależną od aktywacji aldosteronu wymianę jonów Na^+ na K^+ i H^+ . Zablockowanie aktywności hormonalnej aldosteronu powoduje zmniejszenie dystalnej reabsorpcji jonów sodowych, z równoczesnym upośledzeniem wydalania jonów potasowych. Dzięki temu powodują one zwiększoną natriurezę i jednocześnie zmniejszenie kaliurezy.

Leki osmotyczne

Mannitol to klasyczny lek o działaniu osmotycznym. Substancja ta na drodze filtracji dostaje

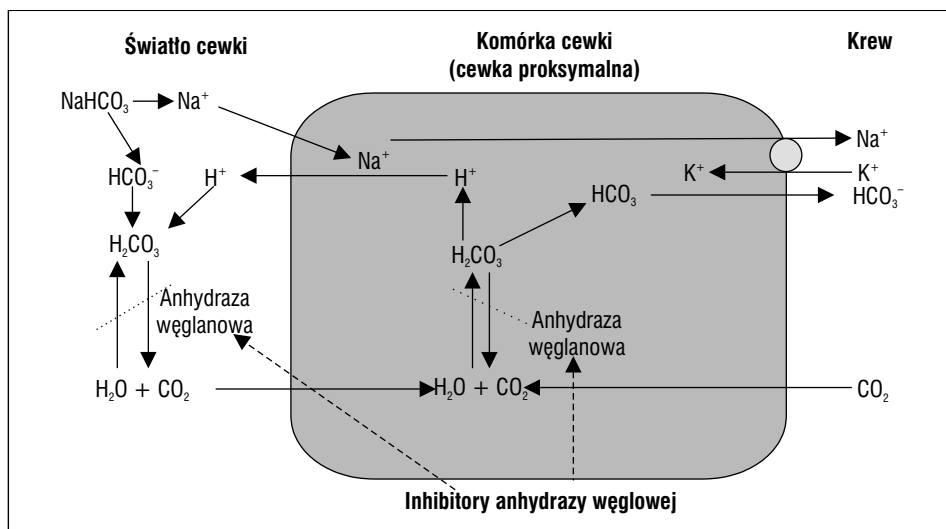


Rycina 5. Mechanizmy działania leków oszczędzających potas

się do wnętrza cewek nerkowych, zwiększając ciśnienie osmotyczne płynu cewkowego. Wysokie ciśnienie płynu cewkowego w cewce proksymalnej uniemożliwia wchłanianie prawidłowych ilości jonów Na^+ i Cl^- oraz wody, co powoduje, że bardzo duże ilości płynu cewkowego przedostają się do dalszych części nefronu. Ponieważ możliwości reabsorpcji w części dystalnej nefronu są ograniczone, znaczna część płynu cewkowego nie jest wchłaniana zwrotnie i zostaje wydalana jako mocz ostateczny. Ponadto diuretyki osmotyczne dodatkowo hamują zwrotne wchłanianie jonów Na^+ i Cl^- w pętli Henlego, przy czym mechanizm tego działania nie został dotąd ostatecznie wyjaśniony. Efekt diuretyczny w przypadku tych leków wynosi około 20% ilości wody i sodu filtrowanego w kłębuszkach nerkowych.

Inhibitory anhidrazy węglanowej

Miejszem uchwytu działania anhidrazy węglanowej jest cewka proksymalna. Hamowanie błonowej i cytozolowej anhidrazy węglanowej powoduje zmniejszenie ilości kwasu węglowego wytwarzanego w komórkach cewek, co doprowadza do spadku zwrotnego wchłaniania Na^+ i HCO_3^- z płynu cewkowego (ryc. 6). Efektem jest wzrost natriurezy i znaczna utrata HCO_3^- . Rozwój kwasicy metabolicznej związanej z tym procesem, do której dochodzi po 3–4 dniach stosowania leku, ogranicza działanie moczopędne inhibitorów anhidrazy węglanowej. Odstawienie leku na kilka dni powoduje powrót jego skuteczności. Działanie moczopędne tej grupy jest umiarkowane i nie przekracza 5% ilości sodu filtrowanego w kłębuszkach nerkowych.



Rycina 6. Mechanizm działania inhibitorów anhidrazy węglanowej

Zastosowanie leków moczopędnych w nadciśnieniu tętniczym i w powikłaniach sercowo-naczyniowych. Omówienie dużych randomizowanych badań klinicznych

Katarzyna Kostka-Jeziorny, Andrzej Tykarski, Jerzy Głuszek

W VII raporcie *Joint National Committee* (JNC) podkreślono znaczenie diuretyków, obok leków blokujących receptory β -adrenergiczne, jako leków pierwszego rzutu w farmakoterapii niepowikłanego nadciśnienia tętniczego. Autorzy raportu uzasadniali swoje stanowisko wynikami dotychczas przeprowadzonych programów badawczych, w których wykazano zmniejszenie chorobowości i umieralności jedynie u chorych z nadciśnieniem leczonych diuretykami oraz α -adrenolitykami. Natomiast zgodnie z zaleceniami *European Society of Hypertension/Europan Society of Cardiology* (ESH/ESC) i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2003 roku diuretyki — obok α -adrenolityków, antagonistów wapnia, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) oraz antagonistów receptorów angiotensyny II — należą do głównych grup leków przy rozpoczynaniu leczenia hipotensyjnego.

Leki moczopędne są jednymi z najczęściej stosowanych leków hipotensyjnych. Zajmują trwale miejsce w terapii nadciśnienia tętniczego, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym.

Jak już wspomniano, w VII raporcie JNC z 2003 roku podkreśla się, że u większości chorych z nadciśnieniem tętniczym leczenie należy rozpoczynać diuretykiem tiazydowym lub tiazydopodobnym. Zwrócono uwagę, że stanowią one podstawę lecze-

nia hipotensyjnego w większości badań oceniających skuteczność farmakoterapii.

Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami ESC/ESH oraz PTNT diuretyki zaleca się u chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z: niewydolnością serca, niewydolnością nerek, cukrzycą, przebyłym udarem mózgu, z izolowanym nadciśnieniem skurczowym oraz u osób w podeszłym wieku. Doświadczenie kliniczne wskazuje ponadto, że diuretyki są również przydatne w leczeniu nadciśnienia tętniczego opornego oraz współistniejącego z otyłością. Za odporne na leczenie hipotensyjne uważa się te przypadki nadciśnienia tętniczego, w których pomimo leczenia trzema lekami hipotensyjnymi, w tym lekiem moczopędnym, w dawkach zbliżonych do maksymalnych, nie uzyskuje się obniżenia ciśnienia do wartości poniżej 140/90 mm Hg. W tych przypadkach wskazana jest próba zamiany diuretyku tiazydowego na diuretyk pętlowy (torasemid, furosemid).

Diuretyki w badaniach vs. placebo

W przeprowadzonych w początkach lat 90. ubiegłego stulecia dużych badaniach udowodniono skuteczność stosowania diuretyków w małych dawkach. Podawanie leków moczopędnych wła-

śnie w takich dawkach prowadzi nie tylko do zmniejszenia częstości udarów mózgu i niewydolności serca, lecz także redukuje częstość incydentów choroby niedokrwiennej serca oraz obniża umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych i umieralność całkowitą. W przeciwieństwie do terapii dużymi dawkami diuretyków, podawanie małych dawek nie wiąże się istotnie z występowaniem niepożądanych efektów metabolicznych. Wyniki dużych badań z zastosowaniem leków moczopędnych pozwalają na wyciągnięcie wniosku, że samo obniżenie ciśnienia tętniczego nie jest wystarczające do zmniejszenia ryzyka powikłań w nadciśnieniu. Wyniki pojedynczych badań i metaanaliz pokazują, że istotne jest, w jaki sposób uzyskano redukcję ciśnienia tętniczego. Choć poszczególne grupy leków pozwalają osiągnąć podobny efekt hipotensyjny, różnią się pod względem skuteczności w zapobieganiu powikłaniom nadciśnienia, a zwłaszcza niewydolności serca i zawału serca.

Diuretyki stały się podstawą, do której porównuje się inne, nowsze leki hipotensyjne. Również znacznemu ograniczeniu uległy możliwości przeprowadzenia badań kontrolowanych placebo, ponieważ zaniechanie terapii hipotensyjnej u osób z nadciśnieniem jest niedopuszczalne z przyczyn etycznych. Badania kliniczne wykazujące korzyści z terapii diuretykami *vs.* placebo przedstawiono w tabeli I.

Diuretyki w zapobieganiu powikłaniom narządowym nadciśnienia tętniczego

Jednym z podstawowych celów terapii hipotensyjnej jest zapobieganie powikłaniom narządowym. Najczęstszym powikłaniem narządowym jest przerost lewej komory serca (LVH, *left ventricular hypertrophy*).

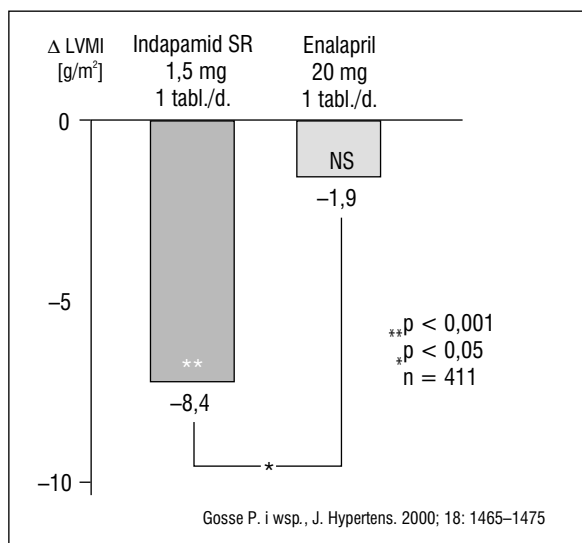
Nadciśnienie tętnicze stanowi także czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca i niewydolności serca. W badaniu *Framingham* stwierdzono, że wśród pacjentów z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym śmiertelność z powodu zawału lub niewydolności serca dochodzi nawet do 60%.

Diuretyki a przerost lewej komory serca

Metaanalizy dotyczące wpływu leków hipotensyjnych na regresję przerostu lewej komory serca wskazują na przewagę antagonistów receptora angiotensyny, inhibitorów ACE oraz antagonistów wapnia nad diuretykami. Przy zastosowaniu antagonistów receptora angiotensyny wskaźnik masy lewej komory zmniejsza się o 13%, antagonistów wapnia — o 11%, inhibitorów ACE — o 10% i diuretyków — o 8%. Klasyczne leki moczopędne powodują regresję LVH poprzez zmniejszenie wymiaru wewnętrznego lewej komory, związane z obniżeniem przez diuretyki obciążenia wstępnego. Wyjątek pod względem efektywności diuretyków w regresji LVH stanowi badanie *Left Ventricular Hypertrophy: Indapamide vs. Enalapril (LIVE)* z udziałem indapamidu SR. W badaniu brało udział 411 osób z nadciśnieniem tętniczym i z współistniejącym przerostem lewej komory serca, rozpoznany na podstawie badania echokardiograficznego. W badaniu stwierdzono porównywalne znamienne obniżenie ciśnienia tętniczego w obu grupach, natomiast w grupie leczonej indapamidem SR odnotowano znamienne zmniejszenie wskaźnika masy lewej komory (ryc. 1). W grupie enalaprilu nie obserwowano istotnego zmniejszenia tegoż wskaźnika. Prawdopodobnie indapamid zmniejsza LVH głównie poprzez redukcję grubości jej ścian. Dotychczas jednak nie wyjaśniono wszystkich mechanizmów odpowiedzialnych za ten efekt.

Tabela I. Badania kliniczne, w których wykazano korzyści ze stosowania diuretyków tiazydowych w porównaniu z placebo

Lek	Badanie	Cel badania
Bendrofluazyd	MRC	Prewencja pierwotna powikłań nadciśnienia tętniczego
Chlortalidon	SHEP	Prewencja pierwotna powikłań izolowanego nadciśnienia tętniczego
	HDFP	Prewencja pierwotna powikłań nadciśnienia tętniczego
Hydrochlorotiazyd	VA	Prewencja pierwotna powikłań nadciśnienia tętniczego
Indapamid	PATS	Prewencja wtórna udaru mózgu
	PROGRESS	
Hydrochlorotiazyd/amilorid	MRC-O	Prewencja pierwotna powikłań nadciśnienia tętniczego
	STOP	
Hydrochlorotiazyd/triamteren	EWPHE	Prewencja pierwotna powikłań nadciśnienia tętniczego



Rycina 1. Redukcja masy lewej komory przy porównywalnym efekcie hipotensyjnym pod wpływem indapamidu SR i enalaprilu w badaniu LIVE. LVMI (*left ventricular mass index*) — wskaźnik masy lewej komory

Godne odnotowania jest badanie **4E**, przeprowadzone u chorych z nadciśnieniem ze współistniejącym LVH, z zastosowaniem eplerenonu lub enalaprilu bądź obu leków w skojarzeniu. Wpływ terapii na masę lewej komory oceniano za pomocą rezonansu magnetycznego. Wykazano podobną skuteczność obu leków na regresję LVH, a terapia skojarzona była jeszcze bardziej efektywna. Stwierdzono, że blokada receptorów aldosteronu może wywierać korzystny wpływ na wielkość regresji LVH, a efekt potęguje się poprzez skojarzenie eplerenonu z inhibitorem ACE.

Niewydolność mięśnia sercowego

W populacji ogólnej nadciśnienie tętnicze jest najczęstszą przyczyną niewydolności mięśnia sercowego. W badaniu *Framingham* nadciśnienie, samo lub w skojarzeniu z chorobą wieńcową, odpowiadało za około 70% przypadków niewydolności serca, a źle kontrolowane wiązało się z 5-krotnie większym ryzykiem jej wystąpienia.

W łagodnej postaci niewydolności serca stosuje się diuretyki tiazydowe, a w umiarkowanej i ciężkiej — diuretyki pętłowe. Korzystne jest kojarzenie diuretyków o różnym punkcie działania.

W badaniu *Antihypertensive and lipid lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* u pacjentów leczonych amlodipiną epizody niewydolności serca wystąpiły o 38% więcej w porównaniu z chlortalidonem. Także w wypadku terapii lisinoprilem ryzyko niewydolności serca okazało się o 19% większe niż przy diuretyku.

Najczęściej stosowanym diuretykiem pętłowym w niewydolności serca jest furosemid. Po podaniu dożylnym bezpośrednio rozkurcza obwodowe naczynia żyłne oraz prawdopodobnie żyły w krążeniu płucnym, poprzez stymulację produkcji kinin i tlenku azotu przez śródbłonek. Dzięki takiemu mechanizmowi uzyskuje się szybkie zmniejszenie obciążenia wstępnego. Dlatego też, zanim pojawi się efekt diuretyczny, wcześniej obserwuje się korzystne działanie tego leku w obręku płuc. Często przy zastosowaniu furosemidu w dużych dawkach dochodzi do reflektorycznej aktywacji współczulnej i układu renina-angiotensyna-aldosteron, korzystne jest więc łączenie furosemidu z α -adrenolitykami oraz inhibitorami ACE.

W badaniu *Toramide in Congestive Heart Failure Study (TORIC)* porównywano korzyści ze stosowania torasemidu i furosemidu w niewydolności serca (klasa II–III wg NYHA). W grupie torasemidu obserwowano istotnie mniej incydentów zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych niż w grupie furosemidu i innych diuretyków. Ponadto rzadziej występowała hipokaliemia, a ryzyko śmierci sercowej spadło o 59,7% w stosunku do grupy furosemid/inne diuretyki ($p < 0,05$). Torasemid okazał się skutecznym i bezpiecznym lekiem w niewydolności serca. Korzystniejsze efekty leku tłumaczy się występowaniem działania przeciwaldosteronowego poprzez hamowanie łączenia aldosteronu z receptorem. Aldosteron sprzyja włóknieniu mięśnia sercowego, utracie potasu i magnezu, aktywacji układu współczulnego i hamowaniu układu parasympatycznego oraz dysfunkcji baroreceptorów. Ten przeciwaldosteronowy efekt najprawdopodobniej przekłada się na spadek ryzyka śmiertelności u pacjentów z niewydolnością serca.

Ukazały się również prace dotyczące korzystnego wpływu torasemidu na hamowanie remodelingu lewej komory u pacjentów z niewydolnością serca. Inne badania potwierdzają skuteczność tego leku w niewydolności mięśnia sercowego w II–IV klasie według NYHA.

Do grupy diuretyków oszczędzających potas należą: amilorid, triamteren oraz spironolakton i bardziej selektywny — eplerenon (antagoniści receptora aldosteronu). Po analizie wyników dużych badań *Randomized ALdactone Evaluation Study (RALES)* i *Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS)* w praktyce klinicznej terapii niewydolności serca zaznacza się przewagę roli spironolaktonu nad amiloridem i triamterenem. W badaniu *Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)* wykazano, że podwyższone stężenie aldosteronu jest czynnikiem pro-

gnostycznym niewydolności serca. Sugeruje się kilka mechanizmów wyjaśniających zmniejszenie śmiertelności całkowitej u pacjentów z niewydolnością serca w wypadku stosowania antagonistów receptora aldosteronu: poprawa czynności śród-błonka i podatności naczyń, zmniejszenie włóknienia mięśnia sercowego (hamowanie proliferacji fibroblastów i produkcji kolagenu), poprawa profilu fibrynolitycznego osocza oraz działanie antyarytmogenne.

Wskazaniem do zastosowania pełnych dawek diuretyków oszczędzających potas w niewydolności serca (wg ESC) jest hipokaliemia, mimo leczenia antagonistą receptora angiotensyny i inhibitorem ACE. Można także stosować antagonistów receptora aldosteronu w skojarzeniu z inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny w małych, niediuretycznych dawkach. Uważa się, że leki oszczędzające potas są skuteczniejsze w zapobieganiu hipokaliemii niż suplementacja potasu podawana doustnie.

Choroba niedokrwienna serca

W trwającym ponad 11 lat badaniu *Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*, obejmującym ponad 300 tys. pacjentów, współczynnik ryzyka śmierci z powodu choroby wieńcowej (CHD, *coronary heart disease*) zwiększał się proporcjonalnie do wzrostu ciśnienia tętniczego.

W badaniu *ALLHAT* chlortalidon silniej obniżał ciśnienie tętnicze, a po prawie 5 latach obserwacji oceniono ryzyko wystąpienia zawału serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Nie stwierdzono różnic między grupą leczoną diuretykiem a grupą otrzymującą inhibitor ACE. Natomiast w grupie chlortalidonu (w porównaniu z amlodipiną) stwierdzono wyższe stężenie cholesterolu całkowitego, wyższą glikemię na czczo oraz istotnie niższe stężenie potasu. Te parametry w przyszłości mogą zmodyfikować twarde punkty końcowe badania na niekorzyść diuretyków. Natomiast w badaniu *Australian National Blood Pressure Study 2 (ANBP2)* liczba epizodów sercowo-naczyniowych lub zgonów była mniejsza w grupie mężczyzn leczonych inhibitorem ACE (enalapril) niż u chorych leczonych diuretykiem (hydrochlorotiazyd). Odmiennie wyniki może tłumaczyć inna populacja pacjentów w obu badaniach. Podkreśla się udział pacjentów „niskoreninowych”, dobrze odpowiadających na diuretyki w badaniu *ALLHAT*, oraz zastosowanie innych diuretyków — o różnej sile i czasie działania.

W ostatnio publikowanych metaanalizach nie wykazano różnic między stosunkowo nowymi lekami (antagoniści receptora angiotensyny, inhibitory

ACE) a leczeniem konwencjonalnym (diuretyki, α -adrenolityki).

Ostra niewydolność serca

Najpowszechniejszą przyczyną ostrej niewydolności mięśnia sercowego, w szczególności u osób starszych, jest choroba niedokrwienna serca. Natomiast wśród przyczyn u osób młodszych wymienia się najczęściej kardiomiopatię rozstrzeniową, zaburzenia rytmu serca, wrodzone i nabyte wady serca oraz zapalenie mięśnia sercowego.

Diuretyki tiazydowe przestają być skuteczne w momencie, gdy objętość krwi wraca do normy, natomiast diuretyki pętłowe pozostają nadal efektywne, mimo wyeliminowania nadmiaru płynu pozakomórkowego. Wywołują diurezę u osób, u których tiazydy i antagoniści aldosteronu w monoterapii bądź w skojarzeniu przestają być skuteczne.

Pacjenci z obrzękiem płuc wymagają dożylnego podawania diuretyków pętlowych. Nie udowodniono, że podawanie innego leku niż furosemid jest wówczas skuteczniejsze. Dawka wstępna leku zależy od tego, czy pacjent aktualnie przyjmuje furosemid i od stanu nerek. Istnieje wiele doniesień o skutkach ubocznych diuretyków, w szczególności nadmiernej diurezie i hipowolemii. Jednak zasadniczo częściej spotka się pacjentów z obrzękiem płuc otrzymujących zbyt małe dawki diuretyku. Niebezpieczeństwo przedawkowania leku jest największe u chorych, którzy nie otrzymywali wcześniej leku i u których objętość osocza jest niewielka. Natomiast pacjenci ze zdekompensowaną przewlekłą niewydolnością serca często wykazują cechy przewodnienia i wymagają znacznych dawek diuretyków pętlowych.

U pacjentów z oporną niewydolnością serca działanie diuretyków pętlowych można zwiększyć poprzez dodanie innych leków moczopędnych: tiazydów, inhibitorów anhidrazy węglanowej, diuretyków osmotycznie czynnych lub oszczędzających potas.

Główne skutki uboczne wynikają przede wszystkim z ich silnego działania moczopędnego, które czasem może prowadzić do zmniejszenia objętości osocza, zapędy krążeniowej, obniżenia nerkowego przepływu krwi i wielkości filtracji kłębuszkowej, a także do rozwoju przednerkowej niewydolności nerek. Alkaloz metaboliczna wywołana jest zwiększeniem wydalania jonów chloru, wodoru i potasu z moczem. Tak jak w przypadku tiazydów, mogą wystąpić hipokaliemia i hiponatriemia. Do powikłań stosowania diuretyków pętlowych należą: osłabienie, nudności i zawroty głowy.

Prewencja wtórna udaru mózgu

Udary niedokrwienne mózgu oraz przejściowe niedokrwienia mózgu (*TIA, transient ischaemic attack*) są u chorych z nadciśnieniem tętniczym częste. Wykaza-

no związek wysokich wartości ciśnienia tętniczego i krwotocznych udarów mózgu. Od ponad 30 lat wiadomo, że diuretyki stosowane u chorych na nadciśnienie tętnicze istotnie zmniejszają częstość udarów. I tak w badaniu *Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP)* częstość zgonów z przyczyn mózgowych zmniejszyła się w następstwie stosowania diuretyków o 45%. W kolejnych badaniach potwierdzono bardzo korzystny wpływ diuretyków na zmiany centralnego układu nerwowego, wywołane długotrwałym nadciśnieniem tętniczym. Redukcja udarów zarówno niedokrwiennych, jak i krwotocznych była większa niż analogiczna redukcja zawałów serca. Diuretyki okazały się również bardzo pomocne w prewencji wtórnej udarów mózgu. W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu *Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study (PROGRESS)* wykazano, że stosowanie perindoprilu i indapamidu u chorych po przebytych udarze mózgu lub TIA w ciągu ostatnich 5 lat istotnie zmniejsza częstość ponownych udarów, i to niezależnie od obecności współistniejącego nadciśnienia tętniczego. Obserwacji tej dokonano w grupie leczonej skojarzeniem perindoprilu i indapamidu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (o 28%). Również wskutek leczenia skojarzonego zmniejszyło się ryzyko wystąpienia zawału serca, demencji, poważnego upośledzenia czynności poznawczych oraz inwalidztwa.

Diuretyki w skojarzonej terapii hipotensyjnej

Nadciśnienie tętnicze u pacjentów nadal jest słabo kontrolowane. W celu osiągnięcia wartości ciśnienia tętniczego zalecanych przez towarzystwa naukowe większość pacjentów wymaga politerapii nadciśnienia, opartej na dwóch lub większej liczbie leków. Szczególnie trudno jest utrzymać prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę czy z zespołem metabolicznym. Tylko u nieznacznej części pacjentów monoterapia okazuje się wystarczająca. Zwiększając dwukrotnie dawkę leku, doprowadza się do wzrostu efektu hipotensyjnego zaledwie o 30%, natomiast ryzyko działań niepożądanych zwiększa się aż dwukrotnie.

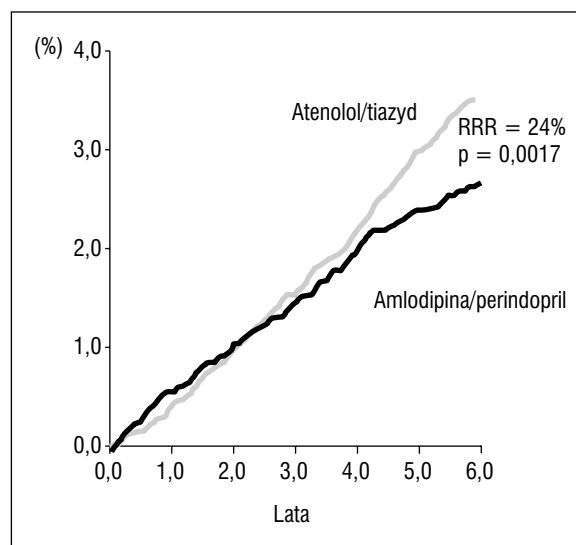
Lek β -adrenolityczny + diuretyk

Połączenie β -adrenolityku z tiazydami jest niewątpliwie skuteczniejsze od monoterapii. Antagoniści receptorów β znoszą aktywujące działanie diuretyków na układ adrenergiczny i układ renina-angiotensyna-aldosteron. Natomiast stymulacja diurezy zapobiega kompensacyjnej retencji sodu i wody, wywołanej blokadą receptorów β . W skojarzeniu leki te zmniejszają

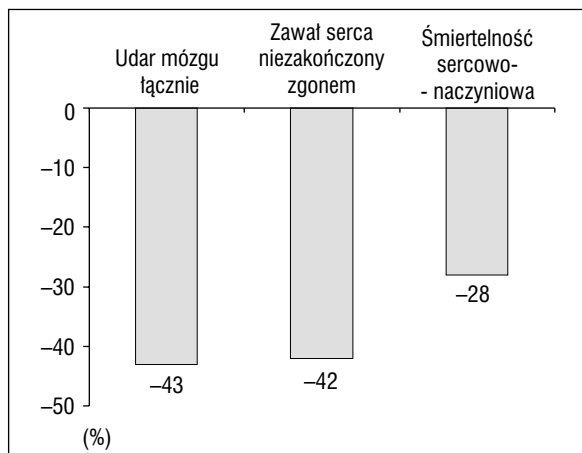
śmiertelność związaną z udarem mózgu i chorobą wieńcową u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bez współistniejącej cukrzycy. Jednak β -adrenolityki charakteryzują się niekorzystnym działaniem na profil lipidowy i stężenie glukozy, a przy terapii skojarzonej z tiazydem efekt ten może się nasilić. Potwierdzeniem tego mogą być wyniki badania *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)*. Skojarzone leczenie diuretyku z β -adrenolitykiem prowadziło istotnie częściej do rozwoju nowych przypadków cukrzycy w porównaniu z terapią skojarzoną antagonisty wapnia z inhibitorem ACE. Także kombinacja amlodipina + perindopril okazała się skuteczniejsza w redukcji wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z terapią skojarzoną atenolol + bendroflumetiazyd (ryc. 2).

Inhibitor konwertazy angiotensyny + diuretyk

Wyniki licznych badań wskazują na korzystne działanie terapii skojarzonej, opartej na diuretyku i inhibitorze ACE w stosunku do monoterapii. Przewaga politerapii polega na lepszej tolerancji i minimalizacji wywołanych przez diuretyk zaburzeń metabolicznych. Inhibitory ACE zmniejszają wydzielanie aldosteronu, przez co przeciwdziałają hipokaliemii spowodowanej podawaniem diuretyków. Prowadzi to do zmniejszenia zagrożenia zaburzeniami rytmu, głównie u pacjentów leczonych dodatkowo glikozydami w niewydolności serca. Inhibitory ACE zwiększają przepływ nerkowy, powodujący wzrost wydalania kwasu moczowego, co przeciwdziała hiperurykarii wywołanej diuretykami. Podczas łączenia inhibitorów ACE z diuretykami oszczędzającymi potas należy uważać, by nie doprowadzić do hiperkaliemii.



Rycina 2. Krzywe Kaplana Meiera śmiertelności sercowo-naczyniowej w badaniu ASCOT. RRR (*relative risk ratio*) — ryzyko względne



Rycina 3. Wpływ terapii skojarzonej perindopril + indapamid na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego w badaniu PROGRESS

Terapia skojarzona tymi lekami w większym stopniu wpływa na regresję LVH, powoduje znaczną redukcję ryzyka ostrych incydentów sercowo-naczyniowych, demencji, poważnego upośledzenia czynności poznawczych oraz inwalidztwa (badanie PROGRESS) (ryc. 3). Niewątpliwie skojarzenie jest skuteczne i słusznie wybrane u chorych z nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącą niewydolnością serca, otyłością czy cukrzycą.

Antagonista receptorów angiotensyny II + diuretyk

Terapia skojarzona oparta na tych lekach jest bardzo zbliżona do zakresu działania połączenia inhibitorów ACE z diuretykami. Również zapobiega wystąpieniu hiperurykemii, hiperglikemii, niewydolności serca i otyłości. W świetle badań szczególnie preferuje się połączenie sartanu z hydrochlorotiazylem. Coraz częściej takie skojarzenie spotyka się w preparatach złożonych (patrz podrozdz. poniżej).

Antagonista wapnia + diuretyk

Także to połączenie leków jest skuteczniejsze od monoterapii. Antagoniści wapnia są obojętni metabolicznie. Korzystne łączenie tych leków może okazać się efektywne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz współistniejącą cukrzycą, chorobą wieńcową i otyłością. Szczególnie zaleca się stosowanie antagonisty wapnia z indapamidem.

Diuretyki w preparatach złożonych

Wytyczne europejskie ESH/ESC z 2003 roku, w odróżnieniu od wytycznych amerykańskich VII raportu JNC, dopuszczają terapię skojarzoną jako wariant terapii pierwszego rzutu na bazie tak zwanego preparatu złożonego, czyli kombinacji małych dawek

dwóch leków hipotensyjnych o różnym mechanizmie działania, z możliwością podwojenia dawki tej kombinacji. Ostatnio pojawiły się liczne badania z zastosowaniem sartanów i inhibitorów ACE w połączeniu z diuretykami i innymi grupami leków u pacjentów z towarzyszącymi chorobami: niewydolnością serca, po zawale serca, z cukrzycą czy z nefropatią cukrzycową.

W terapii opartej na leku złożonym lepiej kontroluje się wartości ciśnienia tętniczego (uzupełniająca się mechanizmy działania różnych grup leków) oraz dzięki lepszej tolerancji leków poprawia komfort życia pacjenta (*compliance*). Z założenia leki złożone powinny mniej kosztować niż dwa kupione osobno. Na polskim rynku farmaceutycznym występują następujące preparaty złożone z inhibitora ACE i diuretyku: Tertensif Kombi, Ramicor Comb, Accuzide, Enap HL, Inhibace Plus oraz Lotensin HCT. Występują także preparaty złożone z antagonisty receptora angiotensyny i diuretyku: Hyzaar oraz Co-Diovan. Diuretyk i lek hamujący układ renina-angiotensyna-aldosteron, wchodzący w skład preparatu złożonego, obniżają ciśnienie tętnicze przy wykorzystaniu różnych mechanizmów wzajemnie się uzupełniających, spadek ciśnienia tętniczego jest większy niż przy zastosowaniu poszczególnych jego składników w monoterapii, a poprzez połączenie dwóch grup leków w mniejszych dawkach liczba działań niepożądanych jest mniejsza. Także w celu uproszczenia schematu leczenia preparat złożony podaje się raz na dobę.

Diuretyki w preparatach złożonych pierwszego rzutu

Najwięcej dużych badań dotyczy skojarzenia perindoprilu (2 mg) z indapamidem (0,625 mg) w jednej tabletkie (w Polsce preparat — Noliprel). Korzystne skojarzenie tego diuretyku i inhibitora ACE potwierdziły liczne badania z jego udziałem. W badaniu *STRAtegies of Treatment in Hypertension: Evaluation (STHRATE)* wykazano, że terapia rozpoczynająca się od kombinacji małych dawek perindoprilu i indapamidem jest znacznie skuteczniejsza od monoterapii sekwencyjnej i stopniowanej. W badaniu *pREterax in regression of Arterial Stiffness in a cOntrolled double-bliN (REASON)* i *pREterax In double blind Controlled study versus enalapril in Left ventricular hypertrophy (PICXEL)* wykazano korzystne działanie wymienionego połączenia w regresji LVH u chorych z nadciśnieniem. A w przytoczonym już badaniu ADVANCE udowodniono nefroprotektoryjne działanie takiego połączenia oraz korzystny wpływ na insulinowrażliwość i funkcję śródbrzońki. Także w badaniu *pREterax in albuMInuria rEgRession (PREMIER)* obserwowano zmniejszenie mikroalbuminurii.

Zastosowanie leków moczopędnych w nadciśnieniu tętniczym z chorobami współistniejącymi

Andrzej Tykarski, Katarzyna Kostka-Jeziorny, Anna Posadzy-Małaczyńska

Cukrzyca

W badaniu **Screen-Pol** wykazano, że u 70% pacjentów z cukrzycą typu 2 występuje nadciśnienie tętnicze. Natomiast badania europejskie dowodzą, że przy współistniejącej nefropatii liczba ta dochodzi do 85%. Śmiertelność w grupie osób z cukrzycą ze współistniejącą chorobą wieńcową i z nadciśnieniem tętniczym jest dwukrotnie wyższa niż u pacjentów z cukrzycą z towarzyszącą chorobą wieńcową, natomiast bez nadciśnienia. W badaniach **Hypertension Optimal Treatment (HOT)** i **United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)** osiągnięcie wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego poniżej 80 mm Hg spowodowało istotną redukcję incydentów sercowo-naczyniowych oraz zmniejszyło ryzyko wystąpienia makro- i mikroangiopatii. Na podstawie przytoczonych badań obecne wytyczne zalecają u pacjentów z cukrzycą osiągnięcie wartości ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg, właśnie dzięki stosowaniu terapii skojarzonej. W badaniu HOT, w którym u 90% chorych uzyskano dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego, aż 70% wymagało terapii skojarzonej, a w badaniu UKPDS zastosowania większej liczby leków potrzebowało 1/3 chorych.

W cytowanym już badaniu **SHEP** wykazano, że podawanie hydrochlorotiazidu i α -adrenolityku redukuje liczbę incydentów sercowo-naczyniowych w podgrupie chorych z cukrzycą. Należy też zaznaczyć, że małe dawki diuretyków nie wywołują niekorzystnych znacznych zaburzeń metabolicznych. W prospektywnym badaniu **Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)** stosowanie diuretyku tiazydowego nie wiązało się ze wzrostem wystąpienia cukrzycy u chorych leczonych hipotensyjnie. W największym badaniu poświęconym wynikom terapii nadciśnienia tętniczego (**ALLHAT**) udowodniono, że diuretyki stosowane u chorych z cukrzycą i z nadciśnieniem tętniczym zmniejszają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w podobnym stopniu jak inne leki hipotensyjne, mimo że w grupie chlortalidonu obserwowano częstsze występowanie nowych przypadków cukrzycy. Wyniki tego badania potwierdzają dwie metaanalizy, oceniające wpływ diuretyków na powikłania sercowo-naczyniowe u chorych z nadciśnieniem tętniczym współwystępującym z cukrzycą. Pierwsza metaanaliza Lievre i wsp. z 2000 roku, obejmująca ponad 1000 chorych z cukrzycą wy-

kazała, że diuretyki stosowane u nich w ciągu 5 lat redukuje występowanie udaru mózgu o 36% i zawału serca o 15%. W drugiej metaanalizie z 2005 roku Turnbull i wsp. zaobserwowali, że diuretyki zmniejszają częstość powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą w podobnym stopniu jak inne leki hipotensyjne. Lekami hipotensyjnymi najczęściej stosowanymi z racji swego działania nefroprotekcijnego w przebiegu cukrzycy są inhibitory ACE. W razie niedostatecznego obniżenia przez nie ciśnienia tętniczego najkorzystniejsze jest dodanie leków moczopędnych. Diuretyki zwiększają bowiem aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, a w takich sytuacjach skuteczność terapeutyczna inhibitorów ACE jest największa. Najczęściej stosuje się leki tiazydowe, gdyż wykazano, że podawane w małych dawkach (do 25 mg/d.) znacznie rzadziej powodują objawy niepożądane niż stosowane wcześniej w dawkach powyżej 50 mg/d. Diuretyk tiazydopodobny — indapamid — charakteryzuje się również działaniem nefroprotekcijnym. W badaniu prospektywnym **Natrilix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria (NESTOR)** wykazano, że indapamid istotnie i porównywalnie z inhibitorem zmniejsza albuminurię u pacjentów z cukrzycą typu 2. Obecnie toczy się duże międzynarodowe badanie **Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation (ADVANCE)**, którego celem jest wykazanie, czy ścisła kontrola stężenia glukozy we krwi i wartości ciśnienia tętniczego za pomocą między innymi indapamidu poprawi rokowanie u chorych z cukrzycą typu 2.

U chorych z cukrzycą i nefropatią w okresie niewydolności nerek zamiast tiazydów wskazane jest podawanie diuretyków pętlowych. Leki te nie tylko obniżają ciśnienie tętnicze, lecz także zmniejszają obrzęki i ewentualnie współistniejące objawy niewydolności serca.

Diuretyki oszczędzające potas (spironolaktony) istotnie redukuje ryzyko zgonu u chorych z niewydolnością serca. Davies i wsp. stosowali przez miesiąc u chorych z cukrzycą spironolakton (z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby) i nieoczekiwanie wykazali, że lek ten istotnie pogarszał czynność śródbłonna u pacjentów leczonych tylko spironolaktonem, jak i u tych równocześnie leczonych inhibitorem ACE. W następstwie terapii spironolaktonem obserwowano także niekorzystny wzrost glikowanej hemoglobiny. Natomiast zaobserwowano istotny spadek wydalania mikroalbumin

z moczem u chorych z cukrzycą leczonych spironolaktonem.

Reasumując, diuretyki tiazydowe u chorych z cukrzycą są lekami drugiego rzutu, a stosowane w dawkach nieprzekraczających 25 mg/d. należą do środków skutecznie obniżających ciśnienie tętnicze i bezpiecznych, istotnie zmniejszających ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. W niewydolności nerek u chorych z cukrzycą wskazane jest podawanie diuretyków pętlowych. Kontrowersyjne jest natomiast stosowanie spironolaktonów u chorych z cukrzycą. Ich ewentualną przydatność u tych pacjentów wyjaśnią dalsze badania.

Osteoporoza

W badaniach klinicznych oceniających wpływ leków hipotensyjnych na gospodarkę wapniową prym wiodą diuretyki tiazydowe.

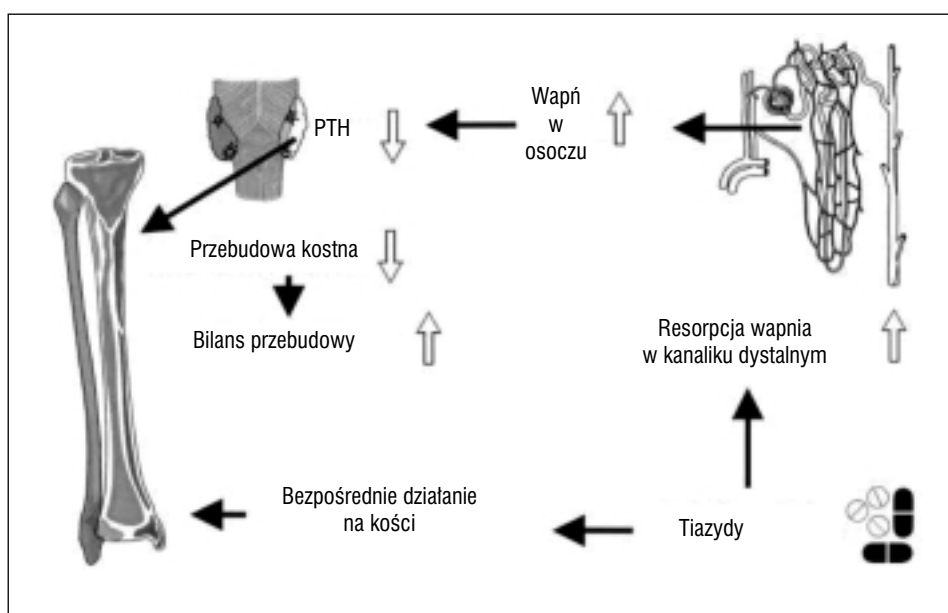
Istota hipotensyjnego efektu tiazydów polega na natriuretycznym działaniu w obrębie cewki dystalnej, co wiąże się ze zmniejszeniem o 25–40% wydalania wapnia z moczem. Wzrost cewkowej reabsorpcji i zmniejszone wydalanie wapnia jest odpowiedzialne za dodatni bilans wapniowy, który z kolei wpływa na obniżenie sekrecji parathormonu (PTH) i w konsekwencji zahamowanie przebudowy kostnej, czynności osteoklastów, ze zmniejszeniem tak zwanego „obszaru przebudowy” (ryc. 1). Dodatkowym mechanizmem, w następstwie którego tiazydy zmniejszają resorpcję kości, są zmiany w równowa-

dze kwasowo-zasadowej. Ich efektem działania jest alkalozja metaboliczna, powstała w wyniku blokowania anhidrazy węglanowej, enzymu niezbędnego w produkcji kwasu foliowego przez osteoklasty. Pod wpływem tiazydów wykazano w osoczu istotnie niższe stężenia kalcytoniny, fosfatazy alkalicznej oraz wydalanie z moczem hydroksyproliny. Autorzy kanadyjscy i francuscy opisali bezpośrednie stymulujące działanie tej grupy leków na osteoblasty w hodowli komórkowej.

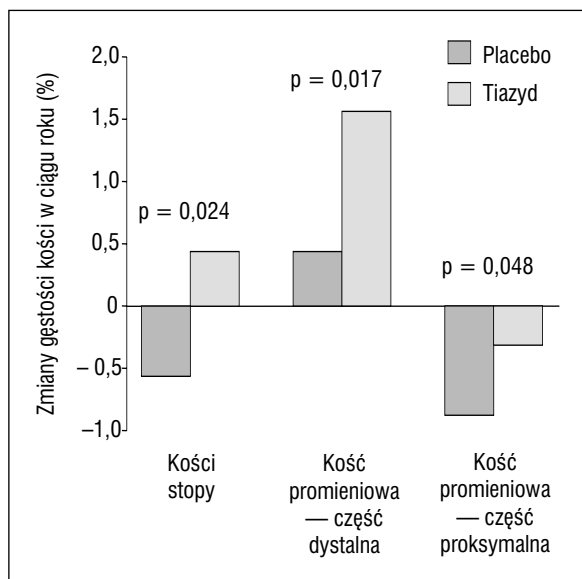
W innych badaniach doświadczalnych opisano również bezpośredni wpływ tiazydów na tkankę kostną, czego dowodem jest niezależne od PTH obniżenie wydalania hydroksyproliny u szczurów pozbawionych przytarczyc po terapii tiazydami. Podobne obserwacje odnotowali także inni autorzy, stosując indapamid, także w badaniach na zwierzętach. Osteoprotekcyjny efekt diuretyków wykazało randomizowane badanie *Systolic hypertension in Elderly Patients (SHEP)*, w którym kobiety powyżej 60. roku życia z izolowanym nadciśnieniem skurczowym leczono chlortalidonem (ryc. 2).

Opisywany efekt hiperkalcemiczny i kaskadę biochemicznych następstw niektórzy autorzy wiążą z wpływem diuretyków na zmniejszenie objętości osocza i automatycznym zwiększeniem stężenia wapnia w surowicy.

Jednak wyniki niektórych badań sugerują, że pozytywny efekt tiazydów na gospodarkę mineralną kości nie jest trwały. Pojawia się po okresie minimum roku od rozpoczęcia leczenia i zanika po zaprzestaniu ich stosowania oraz jest zależny od dawki.



Rycina 1. Mechanizm działania tiazydów na metabolizm kostny. PTH — parathormon



Rycina 2. Wpływ leczenia diuretykiem tiazydowym na gęstość kości u pacjentek z izolowanym nadciśnieniem skurczowym w okresie pomenopauzalnym w badaniu SHEP

Diuretyki u kobiet po menopauzie

Według badania **POLMONICA** częstość nadciśnienia tętniczego w Polsce u dorosłych między 35–64 rokiem życia jest wyższa u kobiet niż u mężczyzn i wynosi odpowiednio 64% i 54%. W badaniu **Framingham** uznaje się je za czynnik sprawczy w 59% przypadkach niewydolności serca u kobiet oraz w 39% zachorowań mężczyzn. Porównując wartości ciśnienia tętniczego u kobiet przed menopauzą i po niej, obserwuje się wyraźny wzrost ciśnienia po przekwitaniu. Według badań III Narodowego Komitetu Zdrowia i Odżywiania po 59. roku życia nadciśnienie tętnicze jest częstsze u kobiet i wśród rasy białej dotyczy głównie ciśnienia skurczowego.

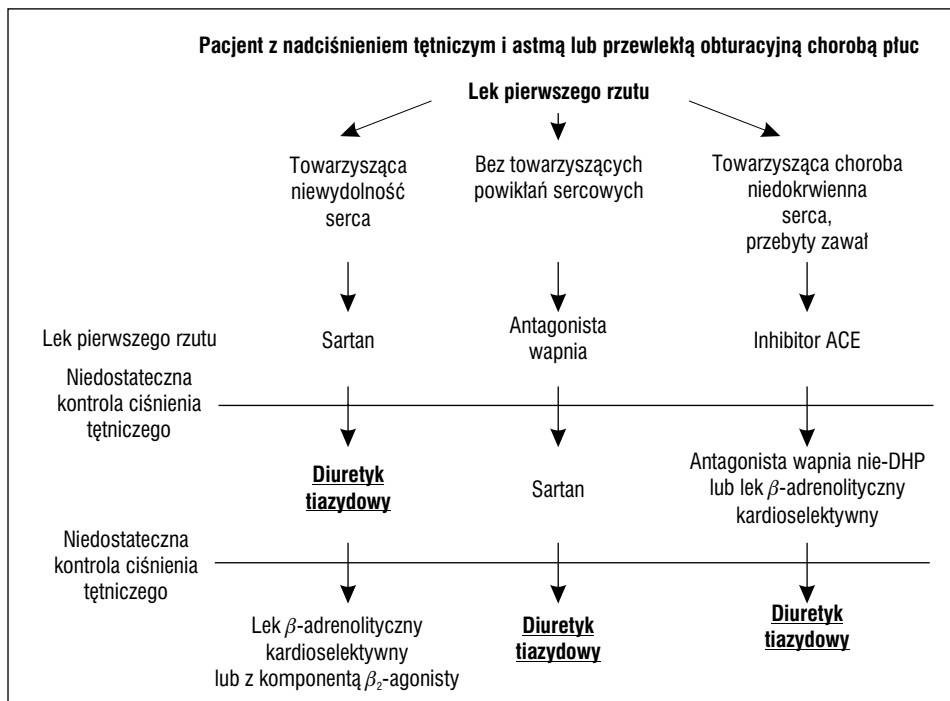
Wśród kobiet leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego zaobserwowano częstsze stosowanie diuretyków niż u mężczyzn (56,3% vs. 49,4%), którzy częściej byli leczeni α -adrenolitykami, inhibitorami ACE, antagonistami wapnia. Również w badaniu **HOT** w momencie włączania do próby klinicznej więcej kobiet niż mężczyzn otrzymywało diuretyk. Istotnym czynnikiem wyboru diuretyków w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet mogą być działania niepożądane innych grup leków, ponieważ zgłaszają one występowanie działań niepożądanych dwa razy częściej niż mężczyźni. Inną przyczyną preferowania diuretyków w terapii hipotensyjnej u kobiet są dodatkowe korzyści wynikające z ich stosowania. W badaniu **Framingham** wykazano zdecydowanie mniejszą częstość złamań szyjki kości udowej u kobiet leczonych aktualnie lub w przeszłości długofalowo (> 2 lat) diuretykami tiazydowymi.

Niektóre dane patofizjologiczne uzasadniają większą preferencję diuretyków w leczeniu kobiet z nadciśnieniem — w okresie menopauzy mogą one działać synergistycznie z hormonalną terapią zastępczą. Wyniki tych badań potwierdziły, że hormonalna terapia zastępcza zapobiega niekorzystnym skutkom hemodynamicznym stosowania diuretyków tiazydowych, zarówno w odniesieniu do dużych tętnic, jak i krążenia nerkowego, a tym samym znosi ryzyko rozwoju hiperurykemii pod wpływem takiego leczenia. Tych korzystnych działań substytucji hormonalnej nie obserwuje się w przypadku zastosowania inhibitorów ACE. Oznacza to, że hormonalna terapia zastępcza niweluje znaną z niektórych badań przewagę inhibitorów ACE nad diuretykami tiazydowymi w zakresie działania narządowo-protekcynowego.

Przewlekłe choroby płuc

Brakuje randomizowanych badań oceniających lub porównujących wpływ leczenia opartego na różnych lekach hipotensyjnych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą przewlekłą chorobą płuc. Przydatność poszczególnych grup leków hipotensyjnych w terapii pacjentów z chorobami płuc opiera się zatem z konieczności na badaniach dotyczących wpływu leków hipotensyjnych na funkcję dróg oddechowych oraz na znajomości farmakologii tych leków. Trudno zatem zgodzić się, by wynikające z wytycznych amerykańskich **JNC VII** zalecenie, dotyczące rozpoczynania terapii hipotensyjnej w każdym przypadku niepowikłanego nadciśnienia tętniczego, rozciągać automatycznie na pacjentów ze współistniejącą astmą oskrzelową lub z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

W przypadku astmy oskrzelowej mechanizm działania diuretyków tiazydowych i objawy uboczne ich stosowania nie stanowią istotnego zagrożenia z punktu widzenia podstawowej choroby płuc, choć nadmierna produkcja wydzieliny śluzowej, którą diuretyki mogą pobudzać w związku z blokowaniem współtransportu sodowo-potasowo-chlorkowego w komórkach drzewa oskrzelowego, nie jest zjawiskiem korzystnym. Ponadto pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i z towarzyszącą astmą oskrzelową to jednak na ogół ludzie młodzi i długotrwałe wystawianie ich na niekorzystne skutki metaboliczne leków moczopędnych w związku z terapią hipotensyjną nie jest najlepszą alternatywą. U pacjentów z towarzyszącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc długotrwałe stosowanie diuretyków może mieć pewne teoretyczne zalety (podeszły wiek tych pacjentów, obrzęki obwodowe towarzyszące rozwijającej się niewydolno-



Rycina 3. Algorytm leczenia hipertensyjnego u pacjenta z towarzyszącą astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

ści prawokomorowej) — przeważają jednak niedogodności. Obok wspomnianej nadmiernej produkcji wydzieliny śluzowej diuretyki zwiększają hematokryt, który u pacjentów z niewydolnością oddechową ma już tendencję do wysokich wartości. Charakterystyczna dla diuretyków pętlowych i tiazydowych hipokaliemia może nasilić się u pacjentów z kwasicą oddechową lub u stosujących wziewne glikokortykosteroidy i β_2 -sympatykomimetyki, leki powszechnie używane w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. W przypadku kwasicy oddechowej i β_2 -sympatykomimetyków mechanizm polega na zwiększonym napływie potasu do komórek (transmineralizacja). Sytuacja ta wymaga szczególnego nadzoru stężenia potasu. Z kolei alkalozja metaboliczna podczas stosowania tiazydów może prowadzić do hipowentylacji i nasilać retencję dwutlenku węgla. W związku z tendencją do stosowania mniejszych dawek diuretyków tiazydowych wymienione działania niepożądane, szczególnie niekorzystne u pacjentów z przewlekłą chorobą płuc, są obecnie rzadziej spostrzegane.

Wydaje się, że w sytuacjach tego wymagających (terapia skojarzona, nadciśnienie odporne) diuretyki mogą być stosunkowo bezpiecznie zalecane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z astmą oskrzelową lub z przewlekłą chorobą płuc, pod warunkiem starannego monitorowania poziomu elektrolitów i stosowania małych dawek. W badaniach klinicznych wykazano znacznie większe bezpieczeń-

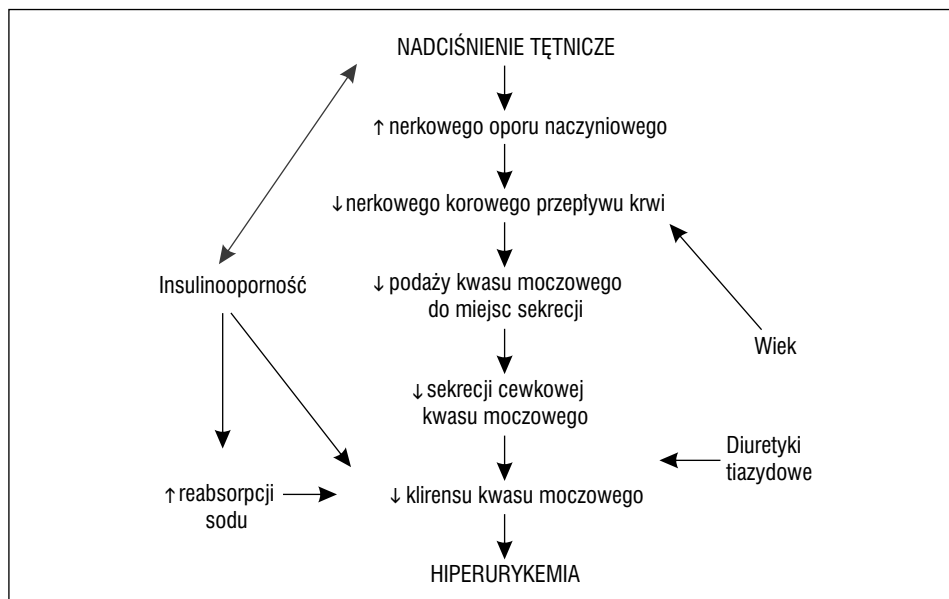
stwo stosowania tiazydów u pacjentów z astmą niż u osób z przewlekłymi chorobami płuc.

Miejsce diuretyków w leczeniu nadciśnienia tętniczego w tej grupie pacjentów przedstawiono na rycinie 3.

Dna moczanowa

Częstość hiperurykemii w nadciśnieniu tętniczym wynosi według różnych autorów 3–54% i w większości doniesień kilkakrotnie przewyższa analogiczne wartości w populacji ogólnej, które wynoszą 0,5–14%. Większość autorów skłania się ku pogładowi, że u podstaw hiperurykemii w nadciśnieniu tętniczym leżą zaburzenia hemodynamiczne funkcji nerek. Częstość hiperurykemii w nadciśnieniu tętniczym nieleczonym jest podobna do występującej u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia, a diuretyki i dieta niskosodowa są jedynymi przyczynami podwyższonego stężenia kwasu moczowego w tej chorobie. Hiperurykemia wywołana terapią diuretykami stanowi ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. Mechanizmy powstawania hiperurykemii przedstawiono na rycinie 4.

Wzrost stężenia kwasu moczowego zaobserwowano wśród chorych z nadciśnieniem, leczonych przez 4 miesiące chlortalidonem w ramach *Hypertension Detection and Follow-up Program*. W innych



Rycina 4. Mechanizm hiperurykემii w nadciśnieniu tętniczym

mniejszych badaniach potwierdzono, że zarówno tiazydy, jak i diuretyki pętlowe zwiększają częstość hiperurykემii w nadciśnieniu tętniczym. Efekt ten jest zależny od dawki diuretyku. Większość przypadków hiperurykემii związanych z leczeniem tiazydami jest bezobjawowa, a dna stawowa występuje u tych chorych z częstością mniejszą niż 10%. W przebiegu leczenia tiazydami opisywano jednak ostre napady dny moczanowej. Zauważono, że leki moczopędne powodują retencję kwasu moczowego już w pierwszych dniach stosowania, lecz znacząca hiperurykemia rozwija się u osób z nadciśnieniem po okresie nie krótszym niż 2 miesiące. Dłuższe podawanie diuretyków tiazydowych nie powoduje dalszego nasilenia urykემii, a inhibitory ACE zapobiegają retencji kwasu moczowego wywołanej podawaniem tiazydów.

Wydalenie kwasu moczowego i poszczególne fazy jego transportu w nefronie nie zmieniają się natomiast pod wpływem indapamidu. Ten diuretyk tiazydopodobny działa wazodylatacyjnie, co potwierdza decydujący wpływ perfuzji nerek na zmiany wydalenia kwasu moczowego po diuretykach.

W postępowaniu z chorym na nadciśnienie tętnicze z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego należy rozdzielić sytuację, gdy stwierdza się bezobjawową hiperurykemię i postępowanie jest mniej restrykcyjne, a potrzeba indywidualizacji terapii hipotensyjnej może być nawet kwestionowana, i taką gdy u pacjenta występowały już epizody dny moczanowej. Skorzenie dny moczanowej i nadciśnienia tętniczego jest raczej przypadkowe, w odróżnieniu od zależności nadciśnienie–hiperurykemia, ale to wła-

śnie zapobieganie dnie moczanowej determinuje ewentualną zmianę strategii leczenia hipotensyjnego. Sugerowane postępowanie w obu tych przypadkach z uwzględnieniem znaczenia leków moczopędnych przedstawiono w tabelach I i II.

Izolowane nadciśnienie skurczowe/nadciśnienie tętnicze u osób w podeszłym wieku

Izolowane nadciśnienie skurczowe (ISH, *isolated systolic hypertension*) jest dominującą formą nadciśnienia tętniczego u osób po 60. roku życia. Według klasyfikacji JNC wartość skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) w tym samym stopniu co rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*) określa stopień zaawansowania choroby i jednocześnie decyduje o konieczności leczenia. Wartość SBP koreluje z ryzykiem choroby niedo-

Tabela I. Postępowanie związane z hiperurykemią bezobjawową u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

1. Preferowane leki hipotensyjne
 - inhibitory konwertazy angiotensyny
 - antagoniści receptora angiotensyny II
 - antagoniści wapnia
2. Niewskazane — **diuretyki (wyjątek — indapamid)**
3. Stężenie kwasu moczowego 7–11 mg/dl
 - ingerencja niekonieczna
4. Stężenie kwasu moczowego > 11 mg/dl
 - wydalenie kwasu moczowego < 1000 mg/dobę — lek moczopędny (probenecid)
 - wydalenie kwasu moczowego > 1000 mg/dobę — allopurinol — 300 mg

Tabela II. Postępowanie związane z dną moczanową u pacjentów z nadciśnieniem

1. Preferowane leki hipotensyjne
 - inhibitory konwertazy angiotensyny
 - antagoniści receptora angiotensyny II
 - antagoniści wapnia
2. Przeciwwskazane — **diuretyki (również — indapamid)**
 - β -adrenolityki
3. Stężenie kwasu moczowego > 5 mg/dl
 - allopurinol — 300 mg
 - wydalanie kwasu moczowego < 1000 mg/dobę — dodatkowo lek moczanopędny (probenecid)

krwiennej serca, udaru mózgu, zastoinowej niewydolności krążenia, niewydolności nerek czy ostatecznie z ryzykiem zgonu. O ISH mówimy wtedy, gdy SBP jest ≥ 140 mm Hg, a DBP wynosi poniżej 90 mm Hg. Różnicę między SBP a DBP nazywa się ciśnieniem tętna. Podwyższone w przypadku ISH ciśnienie tętna jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i na ogół świadczy o zmniejszonej podatności dużych naczyń tętniczych.

Izolowane nadciśnienie skurczowe stwarza wiele problemów terapeutycznych, ponieważ często współistnieje z rozkurczową niewydolnością serca, cukrzycą i miażdżycowymi zmianami tętnic kończyn dolnych. Ponadto niełatwo jest uzyskać pożądany spadek ciśnienia tętniczego do wartości poniżej 140 mm Hg dla SBP. Korzyści związane ze stosowaniem leków moczopędnych w nadciśnieniu skurczowo-rozkurczowym wykazano już w latach 60. i 70. ubiegłego wieku. Wytyczne dotyczące wyboru leku u pacjentów z ISH opracowano na podstawie wyników randomizowanych badań (SHEP, Syst-Eur, Syst-China). Prezentują one niewątpliwą przewagę terapii przeciwnadciśnieniowej z zastosowaniem diuretyków w małych dawkach i antagonistów wapnia nad brakiem terapii. W 1989 roku ogłoszono wyniki badania *Systolic Hypertension In the Elderly Program (SHEP)*, do którego zakwalifikowano 4763 chorych z SBP na poziomie co najmniej 160 mm Hg i DBP poniżej 90 mm Hg. Terapia w ciągu 4,5 roku (śr. czas obserwacji) oparta była na chlortalidonie w dawce 12,5 lub 25 mg/d. *vs.* placebo. Wykazano, że u chorych aktywnie leczonych liczba udarów mózgu zmniejszyła się o 36%, zawałów serca o 27%, zdarzeń sercowo-naczyniowych o 32%, a całkowita śmiertelność o 13%. Najbardziej spektakularne korzyści odnosiły się do zapobiegania wystąpieniu niewydolności serca. Diuretyki zmniejszyły o 49% częstość wystąpienia tego powikłania u chorych ISH, a wśród chorych z przebyłym zawałem serca aż o 80%. Po roku terapii diuretykami u 7% chorych

obserwowano spadek stężenia potasu w surowicy krwi poniżej 3,5 mmol/l. W dalszej 4-letniej obserwacji stwierdzono, że u tych chorych liczba powikłań sercowo-naczyniowych, mimo terapii diuretykami, była taka sama jak w grupie przyjmującej placebo. Tak więc korzystne działanie tiazydów ujawnia się w pełni jedynie u chorych, u których koryguje się obniżone stężenie potasu w surowicy krwi. Wyniki leczenia diuretykami u chorych z ISH były również oceniane w badaniu *INSIGHT*. W tym wielośrodkowym badaniu porównano wyniki stosowania nifedipiny SR o przedłużonym działaniu z leczeniem hydrochlorotiazylem w skojarzeniu z amiloridem. Po 4-letniej obserwacji wykazano, że oba leki hipotensyjne miały porównywalny wpływ na zmniejszenie częstości powikłań sercowo-naczyniowych.

W badaniu *Study of Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)* oceniano wpływ leczenia kandesartanem i/lub hydrochlorotiazylem na poprawę rokowania i zapobieganie upośledzeniu funkcji poznawczych u pacjentów w starszym wieku z nadciśnieniem umiarkowanym. Oba leki były efektywne i dobrze tolerowane u chorych z ISH, z sumowaniem się efektu działania przy połączeniu obu leków. Natomiast odnotowano większą redukcję udarów mózgu niezakończonych zgonem w grupie leczonej kandesartanem.

W kolejnym badaniu *Systolic Hypertension in the Elderly Long-Term Lacidipine Trial (SHELL)* porównywano korzyści terapii lacidipiną lub chlortalidonem u pacjentów powyżej 60. roku życia, z oceną występowania incydentów sercowo-naczyniowych w obu leczonych grupach chorych z ISH. W obu grupach zaobserwowano znaczącą redukcję wartości SBP, która utrzymywała się przez cały czas leczenia, oraz relatywnie mniejszą redukcję DBP. Nie wykazano między grupami różnic w częstości powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej.

Kolejne badanie — *German Indapamide Study* — to prospektywna obserwacja efektów leczenia indapamidem SR pacjentów w starszym wieku, z ISH i z współistniejącymi chorobami (zaburzenia metaboliczne, cukrzyca, choroby układu sercowo-naczyniowego, układu ruchu, układu pokarmowego i oddechowego). Porównywano działanie indapamidu SR, amlodipiny oraz hydrochlorotiazidu. We wszystkich leczonych grupach obserwowano podobną skuteczność obniżania ciśnienia tętniczego, w podgrupie pacjentów z ISH szczególnie efektywne w kontroli ciśnienia okazały się indapamid i amlodipina.

W badaniu *STIP* oceniano skuteczność i tolerancję indapamidu SR u chorych z ISH powyżej

55 roku życia. Spadek średnich wartości SBP wyniósł 22,2 mm Hg u mężczyzn i 21,5 mm Hg u kobiet, przy niewielkim wpływie na wartości DBP. U 99% badanych tolerancja indapamidu była bardzo dobra lub dobra. Przy dawkowaniu leku raz dziennie średnio 98–99% pacjentów przestrzegało zaleceń lekarza.

Obecnie czekamy na wyniki końcowe badania *HYPertension in the Very Elderly Trial (HYVET)* z udziałem indapamidu, w grupie pacjentów po 80. roku życia. Badanie ma za zadanie ocenę wpływu wybranej terapii na zmniejszenie śmiertelności w tej grupie wiekowej, częstości udarów mózgu oraz redukcję częstości epizodów sercowo-naczyniowych.

Podsumowując, wyniki dotychczasowych badań wskazują, że diuretyki, szczególnie w formie długodziałającej, są w terapii ISH skuteczniejsze.

Zabieg operacyjny

Każdy operowany pacjent jest poddawany niaturalnym wahaniom ciśnienia, niezależnie od tego, czy ma nadciśnienie tętnicze. Jednocześnie obecność nadciśnienia tętniczego wiąże się z podwyższonym ryzykiem w okresie okołoperacyjnym, ponieważ u tych pacjentów dochodzi do większych wahań ciśnienia w porównaniu z osobami z prawidłowymi wartościami ciśnienia. Zaleca się odstawienie diuretyków, jeżeli tylko nie ma innych ważnych wskazań klinicznych z przyczyn podanych. Hipowolemia, którą powodują diuretyki u operowanego pacjenta, jest czynnikiem niekorzystnym. Skłonność do okołoperacyjnych wahań ciśnienia tętniczego jest bowiem tym większa, im mniejsza jest objętość krwi krążącej. Ponadto diuretyki stwarzają ryzyko hipopotasemii, którą, co warto pamiętać, pogłębia dodatkowo zasadowica oddechowa, spotykana nierzadko u chorych poddanych wentylacji mechanicznej w trakcie zabiegu. W przypadku konieczności stosowania diuretyków obowiązuje szczególna kontrola stanu nawodnienia i stężenia potasu. Zasady terapii hipotensyjnej w okresie przedoperacyjnym przedstawiono w tabeli III.

Wtórne postacie nadciśnienia tętniczego

U części pacjentów z wtórnymi postaciami nadciśnienia tętniczego wskazane jest odstawienie leków moczopędnych. Dotyczy to na przykład chorych z podejrzeniem guza chromochłonnego. Ale w niektórych przypadkach wtórnego nadciśnienia

Tabela III. Zasady leczenia nadciśnienia tętniczego okresie przedoperacyjnym

1. Kontynuowanie dotychczasowego leczenia łącznie z poranną dawką leków hipotensyjnych w dniu operacji
2. Wyjątki
 - sympatykolytyki obwodowe (rezerpina, guanetydyna) — odstawić na 7 dni przed operacją
 - diuretyki — odstawić na 2–3 dni przed operacją (nawodnienie + kontrola K⁺)
 - antagoniści wapnia — ostrożnie (teoretycznie możliwość nasilenia krwawień)
3. Nie starać się uzyskać naglej, pełnej normalizacji ciśnienia (optimum 140/90–160/100 mm Hg)
4. Spośród leków hipotensyjnych preferuje się dodanie lub zwiększenie dawki β -adrenolityku
 - zmniejszają śmiertelność pooperacyjną i częstość incydentów niedokrwienia serca
 - zapobiegają tachyarytmom śródoperacyjnym
 - tendencja do rozszerzania wskazań

(pierwotny hiperaldosteronizm, zespół Liddle'a) diuretyki znajdują swoje zastosowanie. W hormonalnie czynnych guzach nadnerczy leki hipotensyjne mają także na celu odpowiednie przygotowanie chorego do leczenia zabiegowego.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pierwotny hiperaldosteronizm to hormonalnie uwarunkowana postać nadciśnienia tętniczego, spowodowana autonomicznym wytwarzaniem aldosteronu. Nie stanowi on jednolitego zespołu patogenetycznego. U chorych z gruczolakami nadnerczy metodą leczenia z wyboru jest adrenalektomia, a w przypadku przerostu kory nadnerczy — leczenie farmakologiczne.

Lekami z wyboru w pierwotnym hiperaldosteronizmie są diuretyki wpływające na stężenie aldosteronu. Alternatywą dla leczenia chirurgicznego jest farmakoterapia antagonistami receptora aldosteronowego. Stosuje się ją u chorych, u których istnieją przeciwwskazania do zabiegu operacyjnego.

Lekiem z wyboru w farmakoterapii pierwotnego hiperaldosteronizmu jest spironolakton. Należy pamiętać o dość istotnych działaniach niepożądanych, związanych z blokowaniem receptorów androgenowych i progesteronowych, będących przyczyną objawów nietolerancji: ginekomastia, impotencja, obniżenie libido, zaburzenia miesiączkowania. Selektywny antagonist receptoru aldosteronowego (eplerenon) w porównaniu ze spironolaktonem znacznie rzadziej powoduje występowanie hormonalnych objawów ubocznych i tym samym jest lepiej tolerowany przez pacjentów. Kolejnym preparatem mającym zastosowanie w terapii pierwotnego aldosteronizmu jest ami-

lorid, zalecany w przypadku nietolerancji spironolaktanu i eplerenonu. Amilorid na ogół w niewystarczającym stopniu obniża ciśnienie tętnicze, w związku z czym wskazane jest zazwyczaj dołączenie innego leku hipotensyjnego, na przykład diuretyku tiazydowego, który zapobiega jednocześnie rozwojowi oporności na amilorid zależnej od hiperwolemii. Trzeba jednak pamiętać, że amilorid nie znosi niekorzystnego wpływu aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy.

Zespół Liddle'a („pseudoaldosteronizm”)

Zespół Liddle'a stanowi przykład monogenicznej postaci nadciśnienia tętniczego, dziedzicznego

w sposób autosomalnie dominująco. Mutacja dotyczy genu zlokalizowanego na chromosomie 16., który koduje podjednostkę β i γ nabłonkowego kanału sodowego. W zespole stwierdza się nadmierną aktywność kanałów sodowych na luminalnej powierzchni kanalików zbiorczych. Zespół ten charakteryzuje się również niską reninemią i aldosteroniemią oraz tendencją do zasadowicy metabolicznej z hipokaliemią. Znaczna retencja sodu i wody stanowi przyczynę istnienia nadciśnienia tętniczego u pacjentów z tą mutacją. U chorych lekiem z wyboru jest triamteren, który blokuje kanały sodowe tej części nefronu.

Leki moczopędne w chorobach nerek

Katarzyna Kostka-Jeziorny, Andrzej Tykarski

Głównym miejscem działania diuretyków są nerki. Dlatego też oprócz wskazań hipotensyjnych, diuretyki stosuje się również w chorobach nerek. Większość chorób nerek powoduje systematyczną utratę nefronów. Taki stan prowadzi do przeciążenia pozostałych nefronów, głównie z powodu hiperfiltracji. Początkowo kłębuszki ulegają przerostowi, a następnie procesowi stwardnienia i włóknienia tkanki śródmiąższowej, co z kolei powoduje upośledzenie czynności nerek.

Przewlekła niewydolność nerek

Przewlekła niewydolnością nerek jest zespołem chorobowym rozwijającym się w wyniku postępującego upośledzenia czynności nerek (głównie przesączania kłębuszkowego). Jak wykazano w licznych badaniach (np. NHANES III, PREVEND, PolNef), przewlekła niewydolność nerek występuje z częstością około 8%. Najpowszechniejsze jej przyczyny stanowią: nefropatia cukrzycowa, nefropatia nadciśnieniowa, kłębuszkowe zapalenie nerek, śródmiąższowe choroby nerek (np. odmiedniczkowe zapalenie) oraz wielotorbielowate zwyrodnienie nerek. Wśród rzadszych przyczyn wymienia się nefropatię niedokrwienną, zaporową, choroby tkanki łącznej (głównie toczeń układowy oraz reumatoidalne zapalenie stawów), sarkoidozę, skrobiawicę i szpiczaka.

Wraz z zaawansowaniem przewlekłej niewydolności nerek gromadzą się we krwi toksyny mocznicowe. Ich odzwierciedleniem są podwyższone stężenia kreatyniny, mocznika i kwasu moczowego. Natomiast wydzielanie erytropoetyny ulega zmniejsze-

niu. Terapia diuretykami stanowi tani element nefroprotekcji, obok kosztownej i czasami niezbędnej erytropoety, ketoanalogów aminokwasów, leków wiążących jony fosforanowe (sewelamer). Wskazania do stosowania diuretyków u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek przedstawiono w tabeli I. Według *KiDney Outcome Quality Initiative* (KDOQI) w każdym jej stadium diuretyki są lekami koniecznymi. W zależności od stopnia zaawansowania choroby trzeba jednak terapię moczopędną indywidualizować, odpowiednio dobierając konkretny diuretyk oraz dawkę. Konieczny jest częsty monitoring parametrów gospodarki wodno-elektrolitowej, kwasowo-zasadowej oraz czynności nerek. Często kontrola zapewni nefroprotekcję, a nie będzie poprzez działania niepożądane leków moczopędnych prowadzić do pogorszenia czynności nerek (tab. II).

W I stadium przewlekłej niewydolności nerek (GFR \geq 90 ml/min) objawy kliniczne należą do choroby podstawowej. Czasem ciśnienie tętnicze jest podwyższone. W II stadium (GFR 60–89 ml/min,

Tabela I. Wskazania do stosowania diuretyków u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek

Nadciśnienie tętnicze
Hiperwolemia
Niewydolność serca
Obrzęki
Wymuszona diureza
Podtrzymanie resztkowej diurezy u pacjentów poddawanych dializie

Tabela II. Działanie niepożądane leków moczopędnych mogące upośledzać funkcję nerek

Rodzaj działania	Rodzaj powikłania i zmian nerkowych	Diuretyki wywołujące działanie
Zmniejszenie objętości i płynów ustrojowych	Hipowolemia, odwodnienie, ↓ RBF, ↓ GFR	Pętłowe, tiazydy, tiazydopodobne
Hiponatremia	Hipowolemia, odwodnienie, ↓ RBF, ↓ GFR	Pętłowe, tiazydy, tiazydopodobne
Deplecja potasu	Nerfopatia hipokaliemiczna, ↓ zdolności rozcieńczania moczu	Pętłowe, tiazydy, tiazydopodobne
Hiperkalcemia	Nefropatia hiperkalcemiczna, kamica nerkowa*, wapnica nerek*	Tiazydy
Hiperurykemia	Nefropatia moczanowa, kamica nerkowa*	Pętłowe, tiazydy, tiazydopodobne
Nefrotoksyczność	Ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek	Tiazydy, furosemid, triamteren
Reakcje nadwrażliwości	<i>Vasculitis</i>	Furosemid

RBF (renal blood flow) — przepływ krwi przez nerki; GFR (glomerular filtration rate) — filtracja kłębuszkowa; *rzadkie powikłanie

utajona przewlekła niewydolność nerek) nadciśnienie tętnicze występuje u około 30–40% pacjentów i jest niezależnym objawem choroby podstawowej. Najczęściej stosuje się wówczas tiazydy oraz diuretyki pętłowe, przede wszystkim doustnie. Należy zwrócić szczególną uwagę na grupę pacjentów starszą wiekowo, ponieważ nawet nieznacznie upośledzona funkcja nerek wraz z terapią inhibitorami ACE lub sartanami łącznie z diuretykami oszczędzającymi potas (spironolakton) może prowadzić do hiperkaliemii groźnej dla życia. Obrzęki w tym stadium choroby występują sporadycznie i najczęściej znikają po nocnym odpoczynku. W III stadium przewlekłej niewydolności nerek (GFR 30–59 ml/min) następuje pogłębienie upośledzenia zdolności zagęszczania moczu, prowadzące do izostenurii, wielomoczu, nykturii i wzmożonego pragnienia. Mimo istniejącego wielomoczu mogą pojawić się objawy przewodnienia. U 50–60% pacjentów występuje nadciśnienie tętnicze, u wielu z nich wywołane samą niewydolnością nerek. Postać objętościowo-zależnego nadciśnienia stanowi wskazanie do stosowania diuretyków. Chociaż można stosować zarówno tiazydy, jak i diuretyki pętłowe, niemniej jednak w praktyce znacznie częściej podaje się duże dawki diuretyków pętlowych, na początku często dożylnie, a wraz z poprawą kliniczną — doustnie. Na tym etapie przewlekłej niewydolności nerek należy uważać na stosowanie spironolaktonu, ponieważ znacznie częściej dochodzi do hiperkaliemii. Nawet po odstawieniu leku czas jego działania wynosi 48–72 godziny, więc terapia hiperkaliemii w takich przypadkach jest bardzo trudna. Ewentualnie można pomyśleć o zastosowaniu leków krótkodziałających oszczędzających potas (amilorid, triamteren). Jednocześnie trzeba pamiętać o skutkach ubocznych długotrwałego podawania diuretyków, do których należą hiponatremia, hipokalie-

mia z deplecją potasu oraz hiperkalcemia i/lub hiperurykemia. Przy długotrwałym stosowaniu leków moczopędnych mogą rozwinąć się wtórne zmiany organiczne w nerkach, nasilające i przyspieszające rozwój przewlekłej niewydolności nerek. W jej IV stadium (GFR 15–29 ml/min) wszystkie objawy już wcześniej występujące ulegają wyraźnemu pogorszeniu. Stężenie kreatyniny w surowicy wynosi często powyżej 5 mg/dl (442 μmol/l). Pojawia się hiperazotemia i hiperfosfatemia. Rozpoczyna się zatrucie mocznicowe. Nasilają się objawy związane z przewodnieniem: obrzęki i czasami przesieki. Nadciśnienie tętnicze stwierdza się u około 90% chorych. Z praktycznego punktu widzenia w tym okresie już tylko diuretyki pętłowe mają swoje zastosowanie. Podaje się je w dużych dawkach, często w postaci dożylniej. Zwiększanie dawki diuretyków pętlowych prowadzi czasem do osłabienia słuchu (ototoksyczność), która może być stanem przejściowym, ale w niektórych przypadkach może prowadzić do głuchoty. Podczas prób wymuszonej diurezy dawki furosemidu sięgają nawet 1000–2000 mg/d. Wymuszona diureza polega na równoczesnym podawaniu płynów infuzyjnych z diuretykiem pętlowym. Takie postępowanie stwarza pacjentom szansę na wielotygodniową, a nawet wielomiesięczną poprawę. Należy jednak pamiętać, że skracający się odstęp czasowy między kolejnymi wymuszonymi diurezami powinien skłonić lekarza do zmiany postępowania terapeutycznego, w tym przypadku wprowadzenia jednej z form dializoterapii.

W schyłkowej fazie niewydolności nerek (V stadium, GFR < 15 ml/min) pacjenta powinno się bezwzględnie zakwalifikować do dializoterapii. Stosowanie wówczas diuretyków jest problematyczne i powinno się je dobierać indywidualnie. U pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej ważna jest próba podtrzymania

Tabela III. Zasady stosowania leków moczopędnych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek

Leki moczopędne	Dawkowanie w zależności od stadium zaawansowania przewlekłej niewydolności nerek i wielkości filtracji kłębuszkowej [ml/min]*				Możliwości powikłań
	II stadium 60–89 utajona przewlekła niewydolność nerek	III stadium 30–59 wyrównana przewlekła niewydolność nerek	IV stadium 15–29 niewyrównana przewlekła niewydolność nerek	V stadium < 15 schyłkowa niewydolność nerek (dializoterapia)	
Inhibitory anhidrazy węglanowej					
Acetazolamid	125–250 mg	Przeciwwskazane	Przeciwwskazane	Przeciwwskazane	Ostra niewydolność nerek, kwasica metaboliczna
Pętlowe					
Bumetanid	0,5–2 mg	1–5 mg	2–10 mg*	2–10 mg*	Hipokaliemia, bóle mięśniowe, ginekomastia
Kwas etakrynowy	50–100 mg	50–200 mg	50–200 mg*	Przeciwwskazane	Duża ototoksyczność
Furosemid	40–80 mg	40–240 mg	40–360 mg*	40–360 mg*	↑stężenia cyklosporyny
Torasemid	50–50 mg	50–100 mg	50–200 mg*	50–200 mg*	
Tiazydy i tiazydopodobne					
Chlortalidon	25–100 mg	25–100 mg	Nieskuteczne	Przeciwwskazane	Hipokaliemia
Hydrochlorotiazyd	50–100 mg	50–100 mg	Nieskuteczne	Przeciwwskazane	Hipokaliemia, hiperurykemia
Metolazon	2,5–5 mg	5–10 mg	5–20 mg	Przeciwwskazane	Hipokaliemia
Indapamid	1,5–3 mg	1,5–3 mg	Przeciwwskazane		

stadia choroby nerek wg podziału KDOQI oraz KDIGO

* można stosować w większych dawkach, ale może dawać działanie ototoksyczne, szczególnie w połączeniu z antybiotykami aminoglikozydowymi

lub wręcz zwiększenie resztkowej funkcji nerek. Dlatego podaje im się często diuretyki pętlowe. Rzadziej stosuje się takie postępowanie u chorych poddawanych hemodializie, którzy znacznie szybciej tracą resztkową funkcję nerek. Kolejnym wskazaniem do stosowania diuretyków w tym stadium jest niewydolność serca, często współistniejąca z niewydolnością nerek. Tu lekiem z wyboru, po doniesieniach i badaniach ostatnich lat, jest spironolakton. Małe dawki spirononaktonu powodują znaczną poprawę czynności układu krążenia, a nie niosą za sobą ryzyka hiperkaliemii u dializowanych pacjentów. Zasady stosowania diuretyków w przewlekłej niewydolności nerek przedstawiono w tabeli III.

Ostra niewydolność nerek

Ostra niewydolność nerek charakteryzuje się nagłym upośledzeniem czynności nerek, ze wzrostem stężenia kreatyniny o 25–50% wartości wyjściowej lub o 0,5 mg/dl (> 44 mol/l). Może wówczas występować zmniejszenie objętości wydalanego moczu. Wyróżnia się przednerkową, nerkową oraz zanerkową postać ostrej niewydolności nerek. Przednerkowa postać spowodowana jest

upośledzeniem perfuzji nerek wskutek spadku ciśnienia tętniczego, zmniejszenia objętości krwi krążącej lub rzutu serca (krwotok, wymioty, choroby mięśnia sercowego, sepsa, niektóre leki). Nerkowa postać ostrej niewydolności nerek wywołana jest zmianami zapalnymi lub niezapalnymi, które uszkadzają strukturę nerek (choroby kłębuszków i małych naczyń nerkowych, cewkowo-śródmiąższowe zapalenia nerek). Natomiast przyczyną jej zanerkowej postaci jest niedrożność dróg odprowadzających moczu (nefropatia zaporowa).

W terapii ostrej niewydolności nerek znajdują zastosowanie tylko diuretyki pętlowe (furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid, kwas etakrynowy) i osmotycznie czynnie (mannitol). Brak diurezy w przypadku jej przednerkowej postaci u pacjentów z wyrównaną wolemią stanowi wskazanie do stosowania mannitolu. Należy natomiast zwrócić szczególną uwagę na pacjentów z ostrą niewydolnością nerek z tendencją do hiperwolemii, ponieważ w takim stanie mannitol może wywołać obrzęk płuc i ciężką hipernatremię. Korzystne działanie mannitolu wykazano w profilaktyce ostrej niewydolności nerek w przypadku rhabdomyolizy oraz po przeszczepie nerki. Wskazania do stosowania diuretyków pętlowych i osmotycznie czynnych przedstawiono w tabeli IV.

Tabela IV. Wskazania do stosowania leków moczopędnych u pacjentów z niewydolnością nerek

Ostra niewydolność nerek	Przewlekła niewydolność nerek
Skąpomocz lub bezmocz	Nadciśnienie tętnicze
Przewodnienie	Przewodnienie
Nadciśnienie tętnicze	Obrzęki
Ostra niewydolność krążenia	Ostra i przewlekła niewydolność krążenia
Podtrzymanie resztkowej funkcji nerek leczonych dializami	Wymuszona diureza (<i>wash-out</i>)
	Podtrzymanie resztkowej funkcji nerek u pacjentów leczonych dializami

Działanie nefroprotektoryjne diuretyków pętlowych w ostrej niewydolności nerek jest wielorakie. Zmniejszają transport sodu w grubej części ramienia wstępującego pętli Henlego, prowadząc do obniżenia metabolizmu tego segmentu, oraz zapobiegają niedokrwienemu uszkodzeniu nerek. Również zwiększają przepływ moczu, powodując trudniejsze tworzenie oraz łatwiejsze usuwanie wałeczków nerkowych, przez co zapobiegają obturacji nerek. Poprawiają także sprzężenie cewkowo-kłębuszkowe przez zwiększony napływ chloru do płamki gęstej, a ponadto dzięki protekcyjnemu działaniu na wytwarzanie prostaglandyn redukują opór naczyń podczas przepływu krwi przez nerki. Dawki w ostrej niewydolności nerek są różne, zależne od stanu klinicznego chorego, ale mieszczą się w przedziale 200–1000 mg dożylnie lub doustnie 3 razy 1 g.

Leki moczopędne o działaniu osmotycznym to substancje farmakologicznie obojętne, ulegające przefiltrowaniu w kłębuszku. Jedynie w nieznacznym stopniu podlegają wchłanianiu zwrotnemu w dalszych częściach nefronu. Diuretyki te stosowane dożylnie poprzez liczne mechanizmy działania mogą wywierać korzystny wpływ w ostrej niewydolności nerek. Zwiększają one nerkowy przepływ krwi i objętość wydalanego moczu, uwalnianie prostaglandyn E i I₂, zmniejszają opór naczyniowy, wykazują ochronny wpływ na mitochondria komó-

rek cewek, zwiększają klirens mioglobiny, fosforanów i kwasu moczowego oraz są „wymiataczami” wolnych rodników. Zalecane dawki mannitolu wahają się od 50 do granicznej dawki 200 g. Należy podkreślić, że wskazania do ich zastosowania nie są jednoznaczne. Zawsze konieczna jest konsultacja nefrologiczna. Wskazania celowe i potencjalne przeciwwskazania do stosowania diuretyków w ostrej niewydolności nerek przedstawiono w tabeli V.

Zespół nerczycowy

Zespół nerczycowy charakteryzuje się białkomo-
czem powyżej 3,5 g/d., hipalbuminemią, obrzękami, lipidurią oraz hiperlipidemią. Pierwotne glomerulopatie stanowią około 70% jego przypadków. Wśród wtórnych przyczyn należy przede wszystkim wymienić nefropatię cukrzycową, toczniową (kobiety w wieku 30–50 lat), skrobiawicę oraz układowe zapalenia naczyń (pacjenci powyżej 50 rż.).

Podstawowym diuretykiem u chorych z wydolnymi nerkami powinien być lek tiazydowy. Działa ona na cewkę dystalną, wstawkę i prawdopodobnie także na początkowy odcinek cewki zbiorczej. Zwykle w tych miejscach wchłaniane jest 3–5% sodu przesączonego w kłębuszku, ale u chorych z zespołem ner-

Tabela V. Diuretyki pętlowe i osmotyczne w ostrej niewydolności nerek — wskazania celowe i potencjalne przeciwwskazania

Wskazania celowe — cel terapeutyczny	Przeciwwskazania — potencjalne zagrożenia
Pacjenci z wyrównaną wolemią oraz anurią lub oligurią — efekt diuretyczny; ułatwienie żywienia pozajelitowego; uproszczenie opieki nad chorym (furosemid <i>i.v.</i> 2–5–10 mg/kg mc./h)	Chorzy w stanie ciężkim — brak wpływu na konieczność dializoterapii; brak zmniejszenia śmiertelności
Ostra niewydolność nerek w przebiegu rhabdmiolizy i po zabiegach przeszczepiania nerki (500 ml 20% mannitolu z szybkością 20 ml/h) — efekt diuretyczny	Chorzy z oligurią lub anurią z tendencją do zwiększania objętości wewnątrznaczyniowej — zagrożenie obrzękiem płuc oraz hiponatremią — nie podawać mannitolu
Pacjenci z wyrównaną wolemią i anurią oraz ciśnieniem tętniczym skurczowym powyżej 80 mm Hg (20% mannitolu w dawce 100 ml, bolus furosemidu 2–5–10 mg/kg mc. w ciągu 10–15 minut, można powtarzać co godzinę lub 0,5 mg/kg mc. — wlew ciągły przez 24 h — efekt diuretyczny)	Chorzy po zabiegach kardiochirurgicznych — wzrost śmiertelności

czycowym ilość ta jest znacznie większa. Przynajmniej na początku choroby tężydy mogą być skutecznymi lekami moczopędnymi. Ich stosowanie może powodować znaczną utratę potasu i magnezu oraz upośledzać tolerancję glukozy, co należy brać pod uwagę zwłaszcza w przypadku jednoczesnego leczenia glikokortykosteroidami. Korzystne jest natomiast zatrzymywanie przez tężydy wapnia w ustroju. Nie są one silnymi lekami moczopędnymi i są nieskuteczne u chorych z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min. Długotrwałe stosowanie tężydów zmniejsza ich efekt diuretyczny, a często dochodzi do oporności na ich działanie moczopędne. W takich przypadkach można do tężydu dołączyć amilorid, który hamuje kanał sodowy, nadmiernie aktywny u chorych z zespołem nerczycowym.

Ze względu na znaczną siłę działania u chorych z zespołem nerczycowym najczęściej stosuje się diuretyki pętlowe. Hamują one kotransporter sodowo-chlorkowy w grubym ramieniu wstępującej pętli Henlego, który zwykle jest odpowiedzialny za wchłanianie zwrotne około 30% sodu przesączonego w kłębuszku. Ich farmakokinetyka i farmakodynamika jest w zespole nerczycowym bardzo zmieniona. Ponieważ działają one od światła pętli Henlego, muszą ulec sekrecji do światła cewki. Odbywa się to za pośrednictwem transportera organicznych anionów, który znajduje się w komórkach cewki proksymalnej. Sekrecja cewkowa diuretyku pętlowego może być zmniejszona przez aniony organiczne, kwas moczowy lub kwasice. Hipoalbuminemia powoduje zwiększenie śródmiąższowej dystrybucji leków moczopędnych, co zmniejsza ich stężenie we krwi i tym samym mniej leku dostaje się do światła cewki. W zespole nerczycowym dochodzi do nasilenia glukuronidacji furosemidu w nerce, co powoduje unieczynnienie leku. Wiązanie furosemidu do przesączonych albumin w moczu także zmniejsza jego działanie moczopędne. W takich warunkach konieczne jest znaczne zwiększenie dawki furosemidu, zazwyczaj do 120 mg/d. (a czasem do 200 mg/d.). Ponieważ działanie furosemidu podanego doustnie ustaje po około 8 godzinach, należy go podawać 3 razy dziennie, co zapobiega zjawisku odbicia, czyli zwiększonego wchłaniania Na po ustaniu działania leku. U chorych z zespołem nerczycowym furosemid może być słabo wchłaniany w przewodzie pokarmowym z powodu obrzęku kosmków jelitowych, nudności i wymiotów. Przyjmowanie furosemidu doustnie w czasie posiłku może zmniejszać jego wchłanianie nawet o połowę. Furosemid można podawać dożylnie, najlepiej we wlewie kroplowym, co zapobiega zjawisku odbicia. Efekt działania diuretyku pętlowego jest zmniejszony, szczególnie u chorych z zespołem nerczycowym, przez bardzo

znaczny wzrost wchłaniania zwrotnego sodu w końcowych odcinkach nefronu. U niektórych chorych z hipowolemią może dochodzić do nadmiernego wchłaniania zwrotnego sodu także w cewce proksymalnej, co ogranicza dopływ tego jonu do miejsca działania leków moczopędnych, znajdujących się w dalszych odcinkach nefronu.

W celu zwiększenia przestrzeni śródnaczyniowej u pacjenta z oligowolemią i hiperaldosteronią przed zastosowaniem furosemidu należy podać ubogosodowy wlew 100 ml 20-procentowego roztworu albumin. Drugim wskazaniem do podania albumin wraz furosemidem jest jego nieskuteczność, wynikająca z niedoboru białka nośnikowego przy stężeniu albumin w osoczu poniżej 20 g/l. W takim przypadku podaje się mieszaninę 10 g albumin w roztworze ubogosodowym z 60 mg furosemidu. W razie oporności na furosemid konieczne jest podanie diuretyku hamującego reabsorpcję sodu w cewce dalszej na godzinę przed furosemidem. Może to być hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg lub 5 mg amiloridu.

U pacjentów z zespołem nerczycowym znacznie zwiększa się biodostępność diuretyków pętlowych, głównie metabolizowanych w wątrobie (torasemid i bumetanid).

Stosując diuretyki pętlowe w zespole nerczycowym, należy zwracać szczególną uwagę na właściwe stężenie potasu. Stężenie potasu poniżej 3,5 mmol/l może wywołać zaburzenia rytmu serca, a do jego niedoboru mogą dodatkowo prowadzić glikokortykosteroidy, często stosowane w tej jednostce chorobowej. Należy jednak pamiętać, że torasemid znacznie rzadziej niż furosemid wywołuje hipokaliemię. Trzeba również pamiętać o intensywności leczenia moczopędnego u pacjentów z obrzękami, by spadek masy ciała nie był większy niż około 0,5 kg/d., przy zachowanej diurezie 2–2,5 l/d.

Kojarzenie leków moczopędnych w zespole nerczycowym

Zahamowanie wchłaniania zwrotnego Na w pętli Henlego prowadzi do jego zwiększonego dopływu do dalszych odcinków nefronu, co znacznie stymuluje jego wchłanianie, zwłaszcza w czasie długotrwałego podawania diuretyku pętlowego. Dochodzi bowiem do znacznego przerostu komórek cewek dystalnych odcinków nefronu. Już po tygodniowym wlewie furosemidu u zwierząt doświadczalnych dochodzi do podwojenia kotransportera Na-Cl w cewce dystalnej, wrażliwego na tężydy i objętości cewek zbiorczych. Zasadą, która obowiązuje w zespole nerczycowym, jest jednoczesne blokowanie wchłaniania w różnych odcinkach nefronu. W przypadkach oporności na leki moczopędne należy dążyć do skojarzenia leków blokujących wszystkie odcinki kanalików nerkowych i pętlę Henlego. U chorych z nadmier-

nym wchłanianiem zwrotnym sodu w cewce proksymalnej można do furosemidu dołączyć acetazolamid, pamiętając o możliwości wywołania kwasicy metabolicznej. Do furosemidu można też dodać tiazydy (hydrochlorotiazyd w dawce 25–50 mg/d.) oraz leki hamujące wchłanianie w cewce zbiorczej, na przykład amilorid. Hamuje on kanał sodowy korowego odcinka cewki dystalnej, którego aktywność w zespole nerczycowym znacznie wzrasta. Amilorid jest więc kluczowym lekiem w tym schorzeniu. Alternatywą są antagoniści aldosteronu (spironolakton w dawce 25–100 mg/d.). Działanie spironolaktonu zaczyna się po około 2 dobach, w związku z czym efekt diuretyczny skojarzenia go z furosemidem jest opóźniony. Uzyskanie efektu diuretycznego często wymaga bardzo dużych dawek (400–600 mg/d.) spironolaktonu. Zamiast niego można stosować inhibitor receptora aldosteronu — eplerenon. U chorych z zespołem nerczycowym często występuje hiperwoleミア, przebiegająca ze zmniejszeniem produkcji aldosteronu. W takich warunkach stosowanie inhibitorów aldosteronu może nie wywoływać pożądanego efektu moczopędnego. Do furosemidu można też dołączyć metolazon w dawce 5–20 mg/dobę lub co drugi dzień. Przez około 24 godziny hamuje on wchłanianie zwrotne sodu zarówno w cewce proksymalnej, jak i w dystalnej. Do furosemidu można także dołączyć indapamid, który działa na proksymalny odcinek cewki dystalnej, podobnie jak tiazydy. Podaje się go doustnie w jednorazowej dawce dziennej wynoszącej 2,5 mg. Wszystkie leki działające na cewkę zbiorczą podwyższają stężenie potasu w surowicy krwi i ich sto-

sowanie, zwłaszcza u chorych z niewydolnością nerek i kwasicą, wymaga kontroli stężenia tego jonu w surowicy krwi. Przyczyny oporności na diuretyki w zespole nerczycowym przedstawiono w tabeli VI.

Tabela VI. Przyczyny oporności na leki moczopędne (głównie pętlowe) w zespole nerczycowym i w niewydolności nerek

Przyczyny farmakokinetyczne (zmniejszona ilość leku w świetle pętli Henlego)
Upośledzone wchłanianie podanego doustnie leku (obrzęk śluzówki jelit)
Zwiększona objętość dystrybucji z powodu hipalbuminemii (część leku w przestrzeni pozanaczyniowej) obniża stężenie leku we krwi
Zmniejszenie przepływu krwi przez nerki powoduje upośledzenie transportu leku do miejsca jego sekrecji w cewce proksymalnej
Upośledzona sekrecja leku w transporterze organicznych anionów cewki proksymalnej, spowodowana kwasicą metaboliczną i kompetycją z organicznymi anionami (np. moczanami)
Wiązanie leku w świetle cewki przez albuminy przefiltrowane w kłębuszku
Przyczyny farmakodynamiczne
Zmniejszona liczba czynnych nefronów
Obniżenie stężenia Na znajdującego się w miejscu działania diuretyku
Wtórna oporność na diuretyk (zjawisko „przetamania”) spowodowana uruchomieniem mechanizmów zwiększonej reabsorpcji sodu (zarówno hormonalnych, jak też zwiększonej aktywności transportera sodowo-chlorkowego w pętli Henlego)
Zwiększenie wchłaniania Na w cewce dystalnej i zbiorczej spowodowane długotrwałym nadmiarem Na dopływającego do tych miejsc

Działania niepożądane, przeciwwskazania, interakcje

Paweł Stróżecki, Andrzej Brymora, Jacek Manitius

Silnie działające leki moczopędne znane są od ponad 50 lat i we współczesnej medycynie nadal znajdują powszechne zastosowanie. Jednak oprócz oczekiwanego efektu terapeutycznego mogą wywierać wiele działań niekorzystnych. Spektrum działań niepożądanych jest bardzo szerokie i obejmuje: gospodarkę wodno-elektrolitową, metabolizm glukozy, lipidów i puryn, rzadziej narządy wewnętrzwydzielnicze, układ krwiotwórczy i układ krzepnięcia krwi, a także narząd słuchu czy nerki (diuretyki mogą wywierać efekt nefrotoksyczny). Najważniejsze działania niepożądane leków moczopędnych i wybrane interakcje przedstawiono w tabeli I.

Leczenie diuretykami wymaga monitorowania zarówno klinicznego, jak i laboratoryjnego. Zbyt intensywne, źle kontrolowane leczenie diuretyczne, szcze-

gólnie u osób w podeszłym wieku, u chorych niezdolnych do samoobsługi lub chorych z zaburzeniami świadomości może doprowadzić do hipowolemii i hipotonii. Prostem, ale bardzo ważnym sposobem klinicznego monitorowania leczenia diuretycznego jest codzienne ważenie chorego. Uważa się, że aby zmniejszyć ryzyko powikłań spadek masy ciała powinien wynosić 0,5 kg/d. Następstwa hipotonii i hipowolemii po lekach moczopędnych są szczególnie niebezpieczne u chorych z miażdżycą tętnic mózgowych (udar mózgu, TIA), pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (jej zaostrenie), z marskością wątroby (zespół wątrobowo-nerkowy) oraz zespołem nerczycowym (zakrzepy, ostra niewydolność nerek).

Hiponatremia to powikłanie stosunkowo częste, jednak zazwyczaj jest łagodne i przebiega bezobja-

Tabela I. Działania uboczne leków moczopędnych i wybrane interakcje lekowe (zaznaczone kursywą)

Objawy niepożądane leków moczopędnych — elektrolitowe i metaboliczne
1. Hiponatremia
2. Hipernatremia
3. Hipokaliemia — <i>wzrost ryzyka w połączeniu z glikokortykosteroidami</i>
4. Hiperkaliemia — <i>diuretyki oszczędzające potas; wzrost ryzyka w połączeniu z inhibitorami ACE, sartanami, β-adrenolitykami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi</i>
5. Hipomagnezemia
6. Hipermaagnezemia
7. Hipokalcemia
8. Hiperkalcemia
9. Hiperurykemia
10. Alkalozia metaboliczna
11. Kwasica metaboliczna
12. Hiperqlikemia, upośledzona tolerancja glukozy, cukrzyca
13. Zaburzenia lipidowe
Objawy niepożądane leków moczopędnych — hemodynamiczne
1. Hipowolemia
2. Hipotonia — <i>wzrost ryzyka w połączeniu z α-adrenolitykami</i>
3. Zaostrzenie przewlekłej choroby nerek: <i>inhibitory ACE, sartany, niesteroidowe leki przeciwzapalne</i>
4. Upośledzenie perfuzji ośrodkowego układu nerwowego
5. Zespół wątrobowo-nerkowy
6. Zakrzepy
Objawy niepożądane leków moczopędnych — toksyczne i inne
1. Ototoksyczność (diuretyki pętlowe) — <i>wzrost ryzyka w połączeniu z aminoglikozydami</i>
2. Nefrotoksyczność (diuretyki pętlowe) — <i>wzrost ryzyka w połączeniu z cefalosporynami I i II generacji oraz aminoglikozydami</i>
3. Zaburzenia rytmu serca w hipokaliemii — <i>preparaty naparstnicy</i>
4. Reakcje alergiczne
5. Ginekomastia
6. Impotencja
7. Ostre zapalenie trzustki
8. Leukopenia i trombocytopenia
9. Toczeń polekowy

wowo. Wśród chorych leczonych diuretykami przez lekarza pierwszego kontaktu tylko u 32,3% oznaczono stężenie elektrolitów, a u 13,7% spośród nich stwierdzono hiponatremię. Czynniki ryzyka ciężkiej hiponatremii są: podeszły wiek, płeć żeńska, skojarzone leczenie dwoma diuretykami oraz współist-

nienie niewydolności serca lub marskości wątroby. Kolejnym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi hiponatremii są przewlekłe nefropatie cewkowo-śródmiąższowe, które mogą przebiegać z nadmierną utratą sodu przez nerki. W ocenie chorego z hiponatremią wywołaną stosowaniem diuretyków należy uwzględnić nie tylko aktualne stężenie sodu, ale również szybkość narastania tego zaburzenia oraz występowanie objawów ze strony centralnego układu nerwowego.

Hipernatremia jest powikłaniem po leczeniu manitołem i wynika z diurezy wodnej wywołanej lekiem. Szczególnie często obserwowana jest na oddziałach neurologicznych i neurochirurgicznych, gdzie z powodu zaburzeń świadomości chorzy nie są w stanie uzupełniać niedoboru wody.

Jednym z najistotniejszych klinicznie powikłań leczenia diuretykami pętlowymi oraz tiazydowymi jest hipokaliemia, choć dane na temat jej częstości są rozbieżne. Wzrost diurezy, prowadzący do obciążenia cewki dalszej i zbiorczej znacznym ładunkiem sodu, prowadzi do zwiększonego wydalania jonu potasowego — stąd też należy zwrócić szczególną uwagę na zachowanie diety niskosodowej, nie tylko jako elementu leczenia nefarmakologicznego nadciśnienia tętniczego, ale także podstawowy i bezpieczny sposób zapobiegania hipokaliemii. Ponadto wzrost aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (w wyniku hipowolemii), wywołujący wzrost wydalania drogą nerkową nie tylko potasu, ale również jonu wodorowego, powoduje powstanie alkalozji metabolicznej i nasila związaną z nią hipokaliemię. Należy jednak podkreślić, iż stosowanie małych dawek diuretyków tiazydowych u chorych na nadciśnienie tętnicze przyczyniło się do zmniejszenia częstości tego powikłania. W badaniach *Systolic Hypertension Elderly Program (SHEP)* i *Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* częstość hipokaliemii u chorych leczonych diuretykami wynosiła 7,2–8,5%. Jej zwiększone ryzyko obserwuje się zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Wynika to z małej masy mięśniowej oraz mało urozmaiconej diety (braki w uzębieniu, ubóstwo). Kolejnym czynnikiem ryzyka hipokaliemii jest równoczesne leczenie glikokortykosteroidami i β -mimetykami. Hipokaliemia często współistnieje z hipomagnezemią. Klinicznymi następstwami hipokaliemii są poliuria, osłabienie siły mięśniowej, zaparcia, zatrzymanie moczu, a przede wszystkim zaburzenia rytmu serca i wzrost ryzyka nagłego zgonu sercowego, szczególnie u osób leczonych preparatami naparstnicy. W celu zapobiegania hipokaliemii, obok ograniczenia sodu w diecie, sto-

suje się diuretyki oszczędzające potas, kojarzy się diuretyki pętłowe i tiazydowe z inhibitorami ACE lub z antagonistami receptora dla angiotensyny II, a także zaleca dietę bogatopotasową oraz suplementację potasu i magnezu w postaci preparatów doustnych. Postępowanie to powinno mieć charakter etapowy, z monitorowaniem stężenia potasu tak, aby nie doprowadzić do jatrogennej hiperkaliemii.

Hiperkaliemia jest powikłaniem leczenia diuretykami oszczędzającymi potas, a czynnikiem do niej predysponującym jest upośledzona czynność wydalnicza nerek. U większości pacjentów zwiększone ryzyko hiperkaliemii pojawia się w IV stadium przewlekłej choroby nerek, jednak należy podkreślić, iż w przypadku cukrzycy związanej z hipoaldosteronizmem hiporeninowym hiperkaliemię obserwuje się nawet przy większych wartościach filtracji kłębuszkowej. Ponadto skojarzenie diuretyków oszczędzających potas z inhibitorami ACE, sartanami, preparatami potasu, β -adrenolitykami oraz niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi powoduje, iż hiperkaliemia staje się istotnym problemem klinicznym. Wydaje się, że obserwowana coraz częściej w ostatnich latach hiperkaliemia polekowa jest wynikiem braku krytycznego spojrzenia na nierzadko konieczne, lecz nieodpowiednio kontrolowane leczenie, prowadzone przez kilku lekarzy jednocześnie. Należy podkreślić, iż hiperkaliemia polekowa trudno poddaje się leczeniu farmakologicznemu. Nie należą do rzadkości przypadki ciężkiej hiperkaliemii polekowej, ze stężeniem potasu 8–9 mmol/l, w których konieczne jest przeprowadzenie kilku zabiegów hemodializy. W przypadku skojarzonego leczenia antagonistą aldosteronu oraz inhibitorem ACE konieczne jest zwrócenie uwagi na regulację wypróżnień, stosowanie przez chorego diety niskopotasowej oraz wyrównanie współistniejącej kwasicy metabolicznej.

Hiperkalcemia może wystąpić w czasie leczenia diuretykami tiazydowymi (hamują wydalanie Ca^{++}). Wzrost ryzyka hiperkalcemii pojawia się u osób leczonych preparatami wapnia i witaminy D (pacjenci poddani profilaktyce lub leczeniu osteoporozy) oraz u unieruchomionych. Zarazem jednak leczenie nadciśnienia tętniczego tiazydami u kobiet z nadciśnieniem tętniczym stanowi prewencję osteoporozy. Hiperkalcemia po stosowaniu diuretyków tiazydowych może być także pierwszym objawem przebiegającej dotąd subklinicznie pierwotnej nadczynności przytarczyc. Natomiast diuretyki pętłowe zmniejszają stężenie wapnia, nasilając jego wydalanie z moczem, dlatego też znalazły zastosowanie w leczeniu hiperkalcemii.

Przewlekłe leczenie diuretykami tiazydowymi zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 u chorych na nadciśnienie tętnicze. Najważniejszym mechanizmem patogenetycznym jest zmniejszenie przepływu krwi przez mięśnie szkieletowe, wynikające ze zmniejszenia objętości krwi. Powoduje to zwiększenie odległości, jaką musi pokonać insulina ze światła naczyń do błony komórkowej miocytów. Innymi mechanizmami, poprzez które leki moczopędne prowadzą do zaburzeń metabolizmu węglowodanów, są: zwiększenie glukoneogenezy, hamowanie wydzielania insuliny i pobudzenie układu współczulnego. Ryzyko wystąpienia cukrzycy jest wprost proporcjonalne do dawki diuretyku. Zmniejsza się ono przy stosowaniu skojarzonego leczenia z diuretykiem oszczędzającym potas, a zwiększa przy jednoczesnym stosowaniu diuretyku z β -adrenolitykiem. Cukrzyca nie stanowi przeciwwskazania do ich stosowania, jednak należy zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie hipokaliemii, gdyż prawidłowe stężenie potasu jest niezbędne do uwalniania insuliny z komórek wysp trzustki w odpowiedzi na bodziec pokarmowy.

Obserwowany w pierwszych tygodniach leczenia dużymi dawkami tiazydów i diuretykami pętłowymi wzrost stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz VLDL w trakcie przewlekłej terapii w większości przypadków powraca do wartości wyjściowych i prawdopodobnie związany jest ze współistniejącymi zaburzeniami gospodarki hormonalnej oraz insulinoopornością.

Furosemid oraz diuretyki tiazydowe zwiększają stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. Efekt ten zależy od dawki leku. W nadciśnieniu tętniczym istnieje zależność między wywołanym przez diuretyk zwiększeniem stężenia kwasu moczowego a ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. W takim przypadku warto rozważyć zastosowanie losartanu — działającego nie tylko hipotensyjnie, ale również zmniejszającego stężenie kwasu moczowego w surowicy.

Nie należy zapominać, że leki moczopędne wywierają czasami efekt nefrotoksyczny. Diuretyki mogą być przyczyną ostrej niewydolności nerek w mechanizmie ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek lub w mechanizmie przednerkowym (hipowolemia i hipotonia). Ryzyko nefrotoksyczności wzrasta przy jednoczesnym stosowaniu diuretyków z cefalosporinami I i II generacji lub aminoglikozydami.

Powikłaniami przewlekłego leczenia spironolaktonem są ginekomastia oraz krwawienia z dróg rodnych. Eplerenon — selektywny antagonist receptorów aldosteronu — znacznie rzadziej prowadzi do ginekomastii (0,5% leczonych mężczyzn) i krwawień z dróg rodnych (0,6% leczonych kobiet). Do innych

rzadkich działań niepożądanych należą wysypka, rumień, zmiany o typie *vasculitis*, małopłytkowość, leukopenia, ototoksyczność (zwłaszcza w połączeniu z aminoglikozydami), zapalenie trzustki oraz toksyczne uszkodzenie wątroby.

Przeciwwskazania do stosowania leków moczopędnych wynikają z profilu i ich siły działania. Podstawowym przeciwwskazaniem do leczenia diuretykami jest brak wskazań, a także hipotonia i hipowolemia. Nieuzasadnione jest podawanie diuretyku chorym z ostrą niewydolnością nerek przed uzyskaniem prawidłowego nawodnienia. Oczywistym przeciwwskazaniem dla diuretyków oszczędzających potas jest hiperkaliemia. Stosowanie diuretyków oszczędzających potas u chorych z upośledzoną funkcją wydalniczą nerek wymaga bardzo dużej ostrożności i kontroli. W stanach przewlekłych, jeśli nie ma zagrożenia życia wynikającego z przewodnienia, leczenie należy rozpoczynać od ograniczenia spożycia sodu i restrykcji płynów. Jest to szczególnie ważne u chorych z cechami przewodnienia w zespole nerczycowym. Podobnie istotne jest ograniczenie spożycia soli u chorych z niewydolnością serca i przewlekłą chorobą nerek, choć w każdej z tych sytuacji klinicznych ważna jest indywidualizacja postępowania, dobra współpraca chorego oraz monitorowanie kliniczne i laboratoryjne.

Piśmiennictwo

- American Medical Association: Diuretics. W: Drug Evaluations Annual 1993. American Medical Association, Chicago 1993; 791–814.
- Bała T. Torasemid — długo działający diuretyk pętlowy. W: Adamska-Dyniewska H. (red.): Leki współczesne, które warto znać. Wydawnictwo TTM, Łódź 2000; 7–16.
- Brater D. C. Clinical pharmacology of loop diuretics. *Drugs* 1991; 41: 3, 14.
- Brater D.C. Clinical pharmacology of loop diuretics. *Drugs* 1991; 41 (supl. 3): 14–22.
- Brown N.J. Eplerenone. Cardiovascular protection. *Circulation* 2003; 107: 2512–2518.
- Brzezińska U., Tykarski A. Czy diuretyki tiazydowe i beta-adrenolityki są zawsze lekami pierwszego wyboru w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym? *Medycyna po Dyplomie* 2004; 19 (supl.): 11–16.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
- Clayton J.A., Rodgers S., Blakey J., Avery A., Hall I.P. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 61: 87–95.
- Craft J. Eplerenone (Inspra), a new aldosterone antagonist for the treatment of systemic hypertension and heart failure. *BUMC Proceedings* 2004; 17: 217–220.
- Czekalski S. Fizjologia i patofizjologia kliniczna nerek. W: Orłowski T. (red.) *Choroby nerek*. PZWL, Warszawa 1997; 20–40.
- Czekalski S. Leczenie ostrej niewydolności nerek. *Nefrologia i Nadciśnienie Tętnicze* 2005; 3: 35–43.
- Dahlöf B., Gosse P., Guéret P. i wsp. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PIXEL study. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2063–2070.
- Davis K.L., Nappi J.M. The cardiovascular effects of eplerenone, a selective aldosterone-receptor antagonist. *Clin. Ther.* 2003; 25: 2647–2668.
- De Luca N., Mallion J.M., O'Rourke M. i wsp. Regression of Left Ventricular Mass in Hypertensive Patients Treated With Perindopril/Indapamide as a First-Line Combination. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 660–667.
- Diuretyki w leczeniu nadciśnienia tętniczego i chorób nerek. Tykarski A., Manitius J. (red.) *Via Medica*, Gdańsk 2006.
- Dussol B., Moussi-Frances J., Morange S. i wsp. A randomized trial of furosemid vs hydrochlorothiazide in patients with chronic renal failure and hypertension. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20 (2): 349–353.
- Filser D., Schröter M., Neubeck M., Ritz E. Co-administration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int.* 1994; 46: 482–488.
- Franse L.V., Pahor M., Di Bari M., Somes G.W., Cushman W.C., Applegate W.B. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000; 35: 1025–1030.
- Grajewska M., Sulikowska B., Manitius J. Zastosowanie torasemidu (Trifas[®]) w praktyce klinicznej — doświadczenia własne. *Przegląd Lekarski* 2003; 1: 24–26.
- Greger R. New insights into the molecular mechanism of the action of diuretics. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 536–540.
- Greger R., Heidland A. Action and clinical use of diuretics. W: Davisom A.M., Cameron J.S., Grunfeld J.-P., Kerr D.N.S., Ritz E., Winearls C.G. (red.). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University Press, Oxford 1998; 2679–2683.
- Grodzicki T., Nęcki M. Nadciśnienie tętnicze u chorego w wieku podeszłym — zasady postępowania. *Przewodnik Lekarza* 2003; 1: 70–81.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines on the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1054.
- Hendry B.M., Ellory J.C. Molecular sites for diuretic action. *Trends Pharmacol. Sci.* 1988; 9: 416–421.
- Herings R.M., Stricker B.H., de Boer A. i wsp. Current use of thiazide diuretics and prevention of femur fractures. *J. Clin. Epidemiol.* 1996; 49: 115–119.
- Januszewicz A., Janaszek-Sitkowska H., Pęczkowska M. Leczenie farmakologiczne — podstawowe grupy leków hipotensyjnych. W: *Terapia nadciśnienia tętniczego 2004*. Grodzicki T., Januszewicz W. (red.). *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2004; 74–75.
- Kuo S.W., Pei-Dec, Hung Y.J. i wsp. Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16 (8): 623–628.
- Madkour H., Gadallah M., Riveline B., Plante G.E., Masry S.G. Comparison between the effects of indapamide and hydrochlorothiazide on creatinine clearance in patients with impaired renal function and hypertension. *Am. J. Nephrol.* 1995; 15: 3255–3264.

29. Manitius A., Manitius J. Leki moczopędne i ich zastosowanie kliniczne. PZWL, Warszawa 1988.
30. Mason J.M., Dickinson H.O., Nicolson D.J. i wsp. The diabetogenic potential of thiazide-type diuretic and beta-blocker combinations in patients with hypertension. *J. Hypertens.* 2005; 10: 1777–1781.
31. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. i wsp. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709–717
32. Puschett J.B. *Dikretics, Diuretics.* W: DeBroe M.E., Porter G.A., Bennett W.M., Verpooten G.A. *Clinical Nephrotosis.* Klumer Acad. Publ. 1998.
33. Rayner B.L., Trinder Y.A., Baines D., Isaacs S., Opie L.H. Effect of losartan versus candesartan on uric acid, renal function, and fibrinogen in patients with hypertension and hyperuricemia associated with diuretics. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 208–213.
34. Sheridan D.J. Left ventricular hypertrophy regression: the LIVE trial. *Cardiologia.* 1999; 44 (supl. 1 Pt 2): 541–543. Review.
35. Suki W.N., Eknpylan G. *Physiology of diuretic action. The Kidney Physiology and Pathophysiology.* Seldin D.W., Giebisch G. (red.). Wyd. 2. Raven Press Ltd., New York 1992: 3629–3670.
36. Sulikowska B., Manitius J. Mechanizmy działania leków moczopędnych. W: *Diuretyki w leczeniu nadciśnienia tętniczego i chorób nerek.* Tykarski A., Manitius J. (red.). Via Medica, Gdańsk 2006; 27–39.
37. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
38. Tykarski A. Diuretyki w terapii hipotensyjnej — czy historia zatoczyła koło? *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 7 (3): 129–139.
39. Wasnich R.D., Davis J.W., He Y-F., Petrovich H., Ross P.D. A randomized, double-masked, placebo-controlled trial of chlorthalidone and bone loss in elderly women. *Osteoporosis Int.* 1995; 5: 247–251.
40. Wilcox C.S. New insight into use diuretics in patients with chronic renal disease. *J. Am. Soc. Nefrol.* 2002; 13: 798–805.
41. Więcek A. Leki moczopędne. *Nadciśnienie tętnicze.* Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2000; 551–555.
42. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2003. *Nadciśnienie tętnicze* 2003; 7 (supl. A): 11–14.